FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 44

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

SCHUH Daniel

Né à Strasbourg le 17 octobre 1940
Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Etude anatomo-clinique de 32 observations d'épithelioma glandulaire primitif du col uterin.

Président: Dr Y. LE GAL, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 44

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

SCHUH Daniel

Né à Strasbourg le 17 octobre 1940
Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Etude anatomo-clinique de 32 observations d'épithelioma glandulaire primitif du col uterin.

Président: Dr Y. LE GAL, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

https://archive.org/details/IA41552706_0020

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Téophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie, Immunologie Générale
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie Expérimentale
THIEBAUT Françcis	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène
N...	Pharmacologie et Médecine Expérimentale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc	Clinique Médicale B
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie Expérimentale
ISCH François	Clinique Neurologique
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clin. Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Hôp. Stéphanie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KIRN André	Hygiène
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Clinique Chirurgicale A
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
Mme MAYER Simone	Hématologie
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clin. Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clin. Chirurgic. A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEURS ASSOCIES

JURKOWIC Vilo	Hématologie
PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM.	CHAMPY	Stomatologie
	FRANK	Stomatologie
	KLOTZ	O.R.L.
	MARCOUX	Médecine Légale
	MEHL	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.	BEYER	MM.	KUHLMANN
			KUNTZMANN
	FORSTER		MULLER J.N.
	HOLLENDER		VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM.	MATHIS	MM.	SINGER
	MOISE		TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	ARON M.	MM.	ROHMER
			SCHMID
	BURGER P.		THIODET J.
	BENOIT		VINTEMBERGER
	ROEDERER		

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

- S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES SOEURS

En témoignage de mon affection et
de ma profonde reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ET MADAME L. FRUHLING

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. LE GAL

Il nous a acceuilli dans son Institut avec bienveillance et nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
En témoignage de notre très grand respect.

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. WARTER

Auprès duquel nous avons le privilège de travailler en Clinique Médicale A. Son enseignement magistral, la précision de son diagnostic clinique alliés à ses qualités humaines, resteront pour nous un modèle dans l'exercice de notre profession.
Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. KELLER

Pour l'intérêt qu'il nous porte en nous faisant l'honneur de juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. PHILIPPE

Il fut l'inspirateur de cette thèse. Qu'il nous soit permis de le remercier chaleureusement pour ses précieux conseils et pour l'intérêt qu'il a voulu nous témoigner à tout instant.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. WAITZ

Qui a guidé avec indulgence nos débuts d'interne.
Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BATZENSCHLAGER

Qui par sa compétence anatomo-pathologique nous apporte un complément indispensable à notre formation clinique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SCHWARTZ J.

Pour la confiance et l'amitié qu'il nous porte depuis le début de nos études.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. KEILING

Qui a bien voulu nous prodiguer ses conseils.
Nous le remercions profondément.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. LEFAKIS

Pour sa précieuse collaboration qui nous a permis de mener à bien ce travail.
En témoignage de notre amitié.

A tous mes amis de la Clinique Médicale A
de l'Institut d'Anatomie Pathologique
et de l'Internat.

INTRODUCTION

L'épithélioma glandulaire primitif du col utérin ou adénocarcinome peut se définir comme un néoplasme naissant des glandes cervicales. Son polymorphisme a entraîné l'emploi de nombreux synonymes : adénoacanthome, épithélioma mucoépidermoïde, adénome malin, épithélioma adéno-épidermoïde, épithélioma gélatineux colloïde, épithélioma pseudo-épidermoïde d'origine canalaire, épithélioma mésonéphrotique ou wolffien.

La rareté relative de l'épithélioma glandulaire cervical, - il représente moins de 5 % des épithéliomas épidermoïdes cervicaux -, explique qu'il persiste quelques incertitudes quant au pronostic et au choix du traitement.

La difficulté du diagnostic histologique, la localisation intracervicale de la tumeur naissante, contribuent aussi à masquer les caractères de cet épithélioma. Certaines métastases, provenant d'un épithélioma de l'endomètre, de l'ovaire, du tube digestif, peuvent simuler un épithélioma primitif et fausser ainsi les statistiques en l'absence de contrôle de la pièce opératoire. Des éléments malins peuvent rester longtemps méconnus sur les biopsies répétées en raison de leur grand degré de maturation.

Aussi nous a-t-il paru utile de ne considérer dans notre étude que les épithéliomas glandulaires du col utérin dont l'origine primitive est prouvée, dans la majorité des cas, par l'examen de la pièce opératoire. En nous basant essentiellement sur ce critère et ne retenant que les observations pour lesquelles il existe un recul de plus de 3 ans, nous avons étudié 32 observations d'épithélioma glandulaire primitif du col.

-=-=-=-=-=-=-=-

P L A N

	Pages
INTRODUCTION	1
PLAN	2
HISTORIQUE	3
MATERIEL ETUDIE	5
DONNEES ANATOMIQUES	9
Macroscopie	9
Histologie	11
DONNEES CLINIQUES	20
Fréquence	20
Description clinique	22
Age	22
Facteurs étiologiques	27
Symptomatologie	30
Causes décès	34
DONNEES EVOLUTIVES	35
Survie de 5 ans	35
Facteurs évolutifs	37
1) Extension clinique	37
2) Grades histologiques	38
3) Radiosensibilité	43
4) Durée de la symptomatologie	44
5) Etude quantitative	46
ATTITUDE THERAPEUTIQUE	50
CONCLUSIONS	52
BIBLIOGRAPHIE	I-IX

-=-=-=-=-=-=-=-

HISTORIQUE

Les cancers glandulaires primitifs du col ont été individualisés à la fin du siècle dernier.

BROCA (cité par MILLOT), en 1866, semble déjà entrevoir leurs caractères histologiques, lorsqu'il décrit dans certains "polyadénomes malins" de l'utérus, la coexistence d'aspects nucléaires (glandulaires) et d'aspects pavimenteux avec formation cornée. WALDEYER, dans une publication datée de 1872, différencie formellement, mais sans les décrire, les cancers nés de l'épithélium glandulaire des cancers nés de l'épithélium pavimenteux stratifié, les comparant aux épithéliomas cylindriques du rectum. Notant leur fréquence respective, il écrit avoir observé un épithélioma glandulaire pour 20 épithéliomas malpighiens, donc un pourcentage de 5 %, fréquence moyenne relevée dans toutes les séries publiées ultérieurement. CORNIL et RANVIER (1882) différencient trois variétés d'épithélioma primitif du col, pavimenteux, tubulé et cylindrique, selon leur point d'origine (revêtement externe ou canal).

RICCI, dans l'étude historique consacrée aux affections gynécologiques, attribue à RUGE et VEIT (1882) la première description anatomo-clinique d'un cancer glandulaire primitif du col. Des cas d'épithélioma primitif du col sont rapportés successivement par divers auteurs de langue française, notamment : DELBET et HERRENSCHMIDT (1909) qui découvrent un cancer intracanalaire avec corps utérin normal, SIREDEY (1911), CHEVASSU (1910).

Dès lors, vers 1920, l'histoire des adénocancers se confond avec celle de la radiothérapie. Les premières possibilités thérapeutiquesnon chirurgicales étant apparues, le matériel étudié devient plus important et on est amené à poser le problème de la radiosensibilité de ce type peu fréquent de cancer.

Réputé d'abord radio-résistant pour les premiers médecins qui l'étudient (HEILTBERG, cité par NORRIS, DÖDERLEIN REGAUD et GRICOUROFF, LACASSAGNE et coll.), l'épithélioma primitif glandulaire du col semble avoir la même sensibilité à la radiothérapie que l'épithélioma malpighien. Ainsi des succès thérapeutiques sont rapportés après la première guerre mondiale par LECENE et LERICHE, LABORDE et coll. (1936) HEALEY (1931), WARD (1939), CHAMBERS (1935), WITZ (1931).

Par la suite, chaque fois que l'on peut étudier séparément les épithéliomas glandulaires primitifs des épithéliomas malpighiens, il semble que leur pronostic ne soit pas moins favorable que celui de ces derniers. En même temps plusieurs questions sont soulevées : celle délicate et non résolue de l'identification histologique formelle de ce type de néoplasme dont les caractères cliniques semblent identiques à ceux de l'épithélioma malpighien, partant, celle de la fréquence d'apparition de l'affection, de l'existence d'un terrain d'élection pour son développement, de la mise en évidence de ses premiers caractères cliniques. Les publications de ces 30 dernières années, presque toutes de langue anglaise, permettent de répondre à ces questions (CARTER, HEPLER et coll., MARCUS, HAGGARD et coll., ROMBAUT, GUSBERG et CORSCADEN, PEETE et CARTER, POMERANCE et MACKLES, TREMBLAY et coll., pour ne citer que les principales).

-:-:-:-:-:-:-:-

MATERIEL ETUDIE

Il provient des observations recueillies à l'Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg entre 1945 et 1963. Pendant la période 1954-1963, 2467 épithéliomas malpighiens cervicaux et 104 épithéliomas glandulaires apparemment primitifs ont été diagnostiqués. Toutefois, nous n'avons retenu dans cette étude, que les observations répondant aux trois critères suivants :

1) Certitude de l'origine primitive cervicale de l'épithélioma :

elle se base sur l'examen histologique de la pièce d'hystérectomie. Six observations font exception ; mais ces derniers épithéliomas possèdent d'une part un aspect typique de structure endocervicale, d'autre part trois caractères négatifs : endomètre normal sur plusieurs curetages complets, absence de tumeur ovarienne, rectosigmoïde normal.

2) Connaissance de la durée d'évolution clinique après le traitement :

ces renseignements ont été obtenus soit par consultation des dossiers des malades hospitalisées au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg, soit par questionnaire adressé aux médecins traitants.*

---

* *Nous tenons à remercier ici, MM. les Drs J.P. BLUM, F. BUCK, DILLINGER, DREYFUS, ESCHBACH, FAUVE, HAVE, HOLLAENDER, HUMBERT, Mr le Professeur JUNG, MM. les Drs KIRSCH, LARTIGAUD, LEFFTZ, LEVY, P. MEYER, MICHEL, Mr le Professeur P. MULLER, MM. les Drs MULLER, NETY, PLANCHAT, STOLL, UNGERER et WIRTZ, dont la précieuse collaboration nous a permis de mener à bien ce travail, de même que MM. les Professeurs GROS, GANDAR, P. MULLER, KUNTZMANN qui nous ont obligeamment permis de consulter les Archives du Service Central d'Electro-Radiologie, de la Clinique Gynécologique, de la Maternité, et du Centre Paul Strauss, de Strasbourg.*

3) Trois années de recul au moins pour juger l'évolution.

Le tableau, pages 7 et 8, résume les observations étudiées.

De la sorte, seulement 32 observations ont été retenues : 27 d'entre elles datent de la période 1954-1963. Les 5 observations restantes remontent à 1945-1953, à une époque où l'Institut de Pathologie de Strasbourg recevait peu de matériel gynécologique.

Défini de telle façon, le matériel choisi permet une étude sans doute assez fidèle de la morphologie et des données cliniques et évolutives du cancer.

Malheureusement, la rigueur de la sélection n'autorisant alors à retenir qu'un nombre limité de cas, les conclusions qu'on peut en tirer perdent la valeur statistique des séries de grand nombre.

-_-_-_-_-_-_-_-_-

R E S U M E

DES

OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

N°	N° histo	Nom	Age	Durée des symptômes	Stades	Topo-graphie	Grade histo.	Survie 5 ans	Remarques
1	32786/44	P..Marie	52		III	orificiel	M1	+	
2	40487/47	H..Elise	41	4 mois	I	endocerv.	M2	+	Cancer malpighien in situ Cancer d'érosion sur oeufs de Naboth ?
3	47482/48	S..Cather.	46	3 mois	II	orificiel	M1-?	Ø	In situ glandulaire surface
4	50634/49	S..Jeanne	39	8 mois	I	orificiel	Im1	+	Métastases vaginales 8 ans plus tard. Décès.
5	82614/53	Z..Antoin.	48	-	III	endocerv. diffus	M2	Ø	Métastases ganglionnaires
6	88194/54	Z..Germaine	31	2 mois	II	-	Im2	Ø	
7	93975/54	P..Anne	33	1 mois	-	-	Im2	Ø	In situ glandulaire surface
8	93903/54	H..Georget.	49	-	-	-	M2	Ø	
9	06915/55	H..Eugénie	-	-	I	orificiel	TM1	Ø	Type muco-érosif caractér.
10	35231/57	T..Marianne	36	3 semaines	I	orificiel sur ectropion	TM1	+	Grossesse au 3e mois
11	45066/58	O..Lucie	72	2 mois	II		Im2	Ø	Foyers récidive vaginale
12	47296/58	F..Clotilde	43	-	III		M2	Ø	Métastases ganglionnaires
13	50521/58	M..Germaine	37	6 semaines	II		TM2	Ø	
14	51808/58	S..Marthe	49	6 semaines	II	endocerv.	M2	Ø	
15	56779/58	S..Anne	48	-	II	orificiel	M2	Ø	Type infiltrant caractér.
16	65908/59	M..Rose	41		I	endocerv.	TM1	+	
17	66818/59	K..Jeanne	45	-	II		TM1	Ø	
18	71973/59	H..Madelai.	44	2 mois	III	endocerv.	TM1	Ø	Décès post-opératoire. Type ulcéro-végétant.
19	86570/60	L..Charlot.	35		II	endocerv.	TM1	Ø	
20	92422/60	R..Marie	49	1 an	II	endocerv.	TM1	+	Aspect papillaire.

21	98445/60	H..Bernade.	40	6 semaines	I	orificiel	TM1	+	
22	15843/61	G..Jeanne	44	6 semaines	II		TM2	+	
23	97025/61	P..Louise	64		I	endocerv.	M2	+	
24	00842/62	M..Hélène	69	15 mois	III	orificiel	TM1	Ø	Deux foyers de récidive. vaginale.
25	01030/62	B..Emilie	61	1 mois	I	orificiel	TM1-2	+	
26	03422/62	C..Sophie	56	6 semaines	II		Im+M2	+	
27	11030/62	G..Mathilde	42	12 mois	II	endocerv.	M2	+	Métastases ganglionnaires Métastases vaginales 4 ans plus tard.
28	14222/62	S..Marcelle	66	4 mois	III	endocerv.	M2	Ø	Décès post-opératoire (Aspects in situ en surface).
29	17849/62	S..Anne	68	quelques semaines	I	endocerv.	Im2		
30	16020/63	S..Maria	38		I	orificiel	M2+Im		
31	16851/63	V..Marie	37		I	orificiel et endocerv.	TM1		
32	21975/63	T..Jeanne	43		I	orificiel	TM1		

TM : très matures

M : matures

Im : immatures

DONNEES ANATOMIQUES

MACROSCOPIE

L'aspect macroscopique des épithéliomas glandulaires du col utérin n'est pas spécifique. Il ne permet pas de les distinguer des épithéliomas malpighiens. Cependant, en ce qui concerne tout au moins les lésions peu étendues, la localisation endocervicale de la tumeur peut suggérer une origine glandulaire.

Les types usuels et leur fréquence relative sont rapportés par HEPLER et coll. :

- végétant ou papillaire : 41 %
- nodulaire : 16 %
- ulcéreux : 26 %
- polypoïde : 1 %

16 % non classés.

Les épithéliomas glandulaires primitifs du col que nous avons étudiés présentent deux aspects principaux de fréquence égale :

- Dans la forme intrapariétale le néoplasme infiltre le myomètre cervical sans déformer de manière importante le museau de tanche, parfois sans tumeur apparente à l'oeil nu. Le revêtement malpighien est habituellement épargné. La muqueuse cylindrique est atteinte dans presque toute l'étendue du canal endocervical dans 10 cas, de manière localisée à la région orificielle dans 7 cas.

Le néoplasme de plus petite taille mesure 1,5 cm de diamètre.

Les limites profondes de la tumeur sont diffuses dans 15 cas et s'accompagnent fréquemment de lymphangites néoplasiques ; elles paraissent au contraire limitées et refouler plutôt qu'envahir les tissus dans 2 de nos observations.

Cette forme intrapariétale se rencontre dans les différentes formes histologiques, mais surtout dans le cas des formes matures.

- Dans la forme végétante et muco-érosive on note toutes les variantes allant d'un ectropion plus ou moins saillant à une tumeur végétante vraie. Mais dans tous les cas, la néoformation présente un contact muqueux et est de consistance moins friable que l'épithélioma pavimenteux. L'infiltration du myomètre cervical est circonscrite dans 4 cas, diffuse et souvent associée à des lymphangites néoplasiques dans 8 cas. Dans 3/4 de nos observations cette forme macroscopique muco-végétante correspond à des types histologiques très matures. Souvent enfin, le mucus recouvrant en partie la tumeur provient d'une hypercrinie des glandes saines périphériques.

Les deux formes macroscopiques décrites, si intéressantes soient-elles pour le clinicien, ne correspondent sans doute pas à des entités précises. Il paraît en effet logique de considérer que la topographie des lésions initiales, endo- ou exocervicales dictent l'aspect macroscopique et peut-être le degré de maturation cellulaire tandis que la manière d'envahir le myomètre et le revêtement adjacent, infiltration diffuse ou circonscrite, ou refoulement, témoignent de la vitesse de croissance plus ou moins rapide de la tumeur.

HISTOLOGIE

En raison du grand nombre de structures de transition dans une même tumeur, il nous paraît raisonnable de considérer les différents types histologiques comme des formes évolutives de la tumeur et de grouper les tumeurs cervicales selon leur degré de maturation.

Les traités d'Anatomie Pathologique ne portent que peu d'intérêt à l'étude des épithéliomas glandulaires du col utérin. Il est vrai, comme nous l'avons vu, que ce type de tumeur représente moins de 5 % des cancers du col. Cependant, depuis quelques années, ces néoplasmes font l'objet d'un certain nombre de publications dans lesquelles les auteurs décrivent des formes auxquelles ils tentent de trouver une origine gartnérienne. Ils se basent soit sur des connexions avec le canal de Gartner que des coupes sériées ou étagées leur ont parfois permis de découvrir, soit sur des analogies architecturales et morphologiques qui rapprochent ces cancers de certaines tumeurs rénales ou ovariennes.

DE BRUX et coll (1960) ont tenté d'établir une classification embryologique en faisant appel aux notions récentes d'induction dans le développement des tissus embryonnaires : les éléments du canal de Wolff, système inducteur agissant sur le mésoderme, système récepteur.

Cette classification nous a paru suffisamment intéressante pour que nous la rappelions brièvement :

A) Tumeurs naissant aux dépens des structures adultes de l'endocol :
   a) adénocarcinomes papillaires ;
   b) adénocarcinomes glandulaires avec variante colloïde-muqueuse.

B) Tumeurs naissant aux dépens ou par l'intermédiaire de vestiges embryonnaires de l'endocol :

Ces néoplasmes s'apparentent à des structures que l'on trouve dans tout le tractus génital et, de façon générale, dans les organes dérivés du coelome.

a) mésothéliomes malins ou tumeurs mésothélio-mésenchymateuses ;

b) tumeurs mésonéphrotiques ou müllériennes ;

c) tumeurs dérivant du canal de Gartner.

C) Tumeurs complexes et remaniées :

a) épithélioma double (malpighien, et cylindrique de caractère müllérien) ;

b) épithélioma cylindrique (müllérien) avec métaplasie active indifférenciée, immature.

c) épithélioma cylindrique (papillaire ou glanduliforme né aux dépens de structures adultes) avec métaplasie indifférenciée (de type dit à tort "adéno-acanthome") dont les éléments ébauchent une sorte de maturation épidermoïde.

Nous avons tenté de classer ces néoplasmes en 3 types histologiques en fonction de leur degré de maturité : épithéliomas très matures, matures et immatures. Dans chacune de ces catégories nous avons observé 2 types de tumeurs. Nous avons également observé quelques formes de passage entre chacun de ces types.

1) *Epithéliomas très matures* :

- *type 1* (ou "*adénome malin*") : néoplasme hautement différencié. Dans ce groupe, en plus des épithéliomas cylindriques typiquement endocervicaux, ont été classés des épithéliomas cylindriques bien différenciés d'aspect endométrial ou digestif, dont la topographie prouve l'origine endocervicale.

Il s'agit d'une prolifération de cellules cylindriques hautes, à disposition tubuleuse, tubulo-papillaire ou papillaire pure avec peu de chorion intercalaire. Les cellules possèdent un cytoplasme abondant et des noyaux fortement basophiles tantôt en situation basale et bien alignés, tantôt pseudostratifiés (fig. 1).

- *type 2* (*mucipare*) constitué par des cellules manifestement cylindriques, disposées en tubules ou surtout en amas et possédant de nombreuses cellules en "bague à chaton" mucicarminophiles (fig. 2).

2) *Epithéliomas matures* :

- *type 1* : cellules cylindriques peu différenciées à cytoplasme clair et à disposition glanduliforme sans ou avec très peu de chorion intercalaire (fig. 3).

- *type 2* (*"cribriforme"*): massifs cellulaires peu différenciés, tassés les uns contre les autres, mais creusés par de nombreuses cavités glanduliformes. Dans cette catégorie, les cellules prises isolément ressemblent à des cellules malpighiennes sans filaments d'union cytoplasmiques ni évolution kératinisante (fig. 4).

3) *Epithéliomas immatures* :

- *type 1* : travées cellulaires grêles à stroma-réaction jeune et abondante avec quelques différenciations glandulaires (fig. 5).

- *type 2* : massifs de cellules indifférenciées à cytoplasme abondant d'aspect hyalin, "glassy-cells", (fig. 6 et 7) ou au contraire peu abondant et à noyaux chromophiles avec peu de stroma (fig. 8).

DISCUSSION

Nous n'avons pu trouver aucune classification pleinement satisfaisante dans notre étude de la littérature actuelle concernant les épithéliomas glandulaires du col utérin. L'extrême diversité morphologique de ces tumeurs en est la cause. La plupart des auteurs classent ces néoplasmes selon l'agencement topographique des cellules ou selon le degré de maturité ou de différenciation cellulaire.

MILLOT dans sa thèse (1936) établit un classement selon l'architecture cellulaire : tumeurs organisées par opposition aux tumeurs sans architecture définie.

SIMPSON et coll., proposent une classification en 4 groupes basés uniquement sur le degré de différenciation cellulaire.

HAGGARD et coll., GUSBERG et CORSCADEN, NILSSON, décrivent de nombreux sous-groupes dont les caractéristiques semblent correspondre à trop de cas particuliers. Ainsi GUSBERG et CORSCADEN, à l'intérieur de 3 catégories : bien différenciés, peu différenciés et indifférenciés, distinguent dans le ler groupe des épithéliomas cervicaux typiques, gyriformes, papillaires, endométrioïdes et tubulaires. Dans la 2e catégorie ils classent deux variétés de tumeurs, celles à cellules en "gobelet" et celles à cellules en "bague à chaton". Enfin, ils font entrer dans le 3e groupe tous les néoplasmes à éléments indifférenciés inclassables ailleurs.

ROMBAUT, dans une étude récente, adopte un classement simple qui mérite d'être retenu :

1) Adénocarcinome bien ou moyennement différencié : aspect adénomateux avec production de mucus anormal. A cette catégorie correspond une partie des épithéliomas que nous avons classés dans le groupe très mature, type 1.

2) Adénocarcinomes peu différenciés : dédifférenciation cellulaire marquée (perte de polarité, variation de taille, mitoses anormales). A ce groupe correspondent les épithéliomas que nous avons classés comme matures, type 1 et comme très matures, type 2 (avec cellules en "bague à chaton").

3) Adénocarcinomes papillaires :cette variété que l'on trouve dans presque toutes les classifications présente un aspect papillaire et végétant bien défini avec cellules bien différenciées rappelant une origine endocervicale. Ce groupe a été individualisé par tous les auteurs comme une variété anatomo-clinique à part, vraisemblablement à cause de son meilleur pronostic semblable à celui de l'épithélioma corporéal végétant. Dans notre tentative de simplifier la classification de ces néoplasmes nous avons rangé ce groupe de tumeurs dans les épithéliomas très matures, type 1.

4) Adénocarcinomes type endométrial : présence d'aspects glandulaires complexes avec cellules moins hautes, plus basophiles avec pseudo-stratification fréquente des noyaux, ressemblant à un épithélioma de type corporéal. Nous avons également classé ce type d'épithélioma dans la catégorie très mature, type 1.

5) Adénoacanthomes : c'est ce dernier groupe de la classification de ROMBAUT qui nous paraît le moins satisfaisant. C'est la raison pour laquelle nous nous proposons de le modifier. Pour ROMBAUT cette forme de néoplasme dérive de l'association d'aspects adénomateux papillaires ou cribriformes avec des îlots de cellules malpighiennes avec filaments d'union cytoplasmique, ces dernières étant prédominantes et provenant d'une métaplasie des glandes cervicales. Il considère ces éléments malpighiens comme étant bénins, ainsi que HERTIG et GORE (A.F.I.P.).

La coexistence de cellules malpighiennes et d'un épithélioma glandulaire dans le même col utérin a été rapportée plusieurs fois dans la littérature. Nombreux sont les auteurs qui les considèrent comme deux affections séparées et qui pensent que cette coexistence est dûe au hasard. DOUGHERTY et COTTEN utilisent le terme d'épithéliomas mixtes pour désigner ces néoplasmes et proposent une classification simple :

a) Epithéliomas mixtes, s'il y a 2 épithéliomas malpighiens et glandulaires dont les origines sont distinctes et séparées.

b) Adénoacanthomes si les deux formes sont mélangées.

c) Epithéliomas mucoépidermoïdes s'il s'agit d'un épithélioma apparemment malpighien, mais dont certaines cellules produisent du mucus.

Ces deux dernières formes peuvent d'ailleurs être considérées comme dérivant d'un processus néoplasique unique.

Nous n'avons pu identifier dans notre matériel que la première de ces variétés de tumeurs, les épithéliomas mixtes (8 cas) et encore sous la forme assez particulière, de l'association d'un épithélioma glandulaire envahissant et d'un épithélioma malpighien "in situ" (fig. 9). Les points de départ de ces néoplasmes sont nettement distincts et séparés, ce qui justifie leur classement dans la rubrique des épithéliomas mixtes tels que DOUGHERTY et COTTEN les ont définis. Ces auteurs trouvent d'ailleurs 4 cas d'association d'un épithélioma glandulaire envahissant et d'un épithélioma malpighien in situ, sur 148 épithéliomas glandulaires du col étudiés. Quant à ROMBAUT, il en trouve 3 sur 47. Ces chiffres sont très nettement inférieurs aux nôtres.

Par ailleurs, nous avons observé 2 cas d'épithélioma glandulaire in situ en marge d'un épithélioma glandulaire envahissant (fig. 10).

Le problème étiopathogénique de ces néoplasmes est extrêmement complexe. HAMPERL et HELLWEG pensent que tous les cancers du col utérin naissent d'éléments (cellules de réserve ?) capables de se différencier aussi bien dans le sens pavimenteux que glandulaire. Dans nos observations il n'y a pas d'image de transition évidente entre les épithéliomas glandulaires "in situ" et envahissants. On est en droit de se demander alors, si le néoplasme intraépithélial n'est pas consécutif à une stimulation carcinogénétique commune ou à une induction directe par le cancer adjacent. On peut aussi supposer que les images d'épithélioma "in situ" sont des vestiges de l'épithélioma intraépithélial initial du revêtement des glandes, qui s'est différencié par la suite. Nous ne pouvons que soulever le problème sans le résoudre.

GLÜCKSMANN enfin estime que les tumeurs mixtes du col utérin ont une origine double de part et d'autre de l'"os histologicum" qui correspond au point d'affrontement des deux types de muqueuses cervicales. Il s'agirait d'une manifestation simultanée d'un processus cancérigène dans le revêtement malpighien et cylindrique.

PROBLEMES DE DIAGNOSTIC

Bien que le diagnostic d'épithélioma glandulaire du col utérin soit donné par l'histologie, l'étude des frottis ou d'une biopsie simple du col ne suffit pas pour l'affirmer (GUSBERG et CORSCADEN, HAGGARD et coll., PEETE et CARTER, POMERANCE et MACKLES, WILDERMUTH et MELHORN).

ROMBAUT estime que dans les cas douteux, un curetage corporéal permet habituellement de trancher.

HAGGARD et coll. énoncent 7 critères de diagnostic.

Ils portent le diagnostic d'épithélioma glandulaire cervical si :

1) un curetage corporéal ou l'examen de la pièce d'hystérectomie ne montre pas de lésions dans le corps utérin ;
2) l'épithélioma est découvert sur un col restant 5 ans ou plus après une hystérectomie subtotale ;
3) le point d'origine, à partir des glandes endocervicales, est découvert ;
4) le matériel néoplasique contient à la fois des éléments malpighiens et glandulaires ;
5) les cellules sont de type franchement muqueux, et la masse tumorale siège dans le col ;
6) la masse tumorale est localisée au col avec un utérus de taille normale sans masse tumorale dans la cavité endométriale ;
7) le néoplasme est de type mésonéphrotique.

Il est cependant prudent d'ajouter que le diagnostic de cette dernière variété de tumeur est conditionné essentiellement par la localisation de celle-ci dans les couches les plus externes du tissu musculaire lisse du col utérin, le long du trajet du canal de Gartner.

WILDERMUTH et POMERANCE vont plus loin : seule l'étude de la pièce d'hystérectomie ou d'autopsie permet de porter un diagnostic exact.

POMERANCE fait une étude critique de 54 adénocancers du col. Sur ce total, 22 tumeurs sont primitives bien que le doute persiste pour 5 d'entre elles ; 29 cancers sont secondaires et 3 sont de diagnostic incertain.

HAGGARD étudie la provenance de 77 cancers glandulaires secondaires du col et découvre les origines suivantes :

. endomètre	: 57 fois
. sein	: 2 fois
. ovaires	: 6 fois
. colon	: 2 fois
. non déterminé	: 10 fois

Nous n'aborderons pas l'étude du diagnostic différentiel du cancer glandulaire primitif du col avec les autres lésions cervicales, si ce n'est pour donner un exemple des problèmes qu'il peut soulever : une hyperplasie glandulaire de l'endocol. peut être prise pour un cancer à cellules très matures (fig. 11 et 12 , hystérectomie totale pour fibromatose, femme de 46 ans, non ménopausée). La topographie de la lésion, étudiée sur pièce d'hystérectomie montre sa nature non envahissante, bénigne, pseudotumorale.

-=-=-=-=-=-=-=-

DONNEES CLINIQUES

FREQUENCE

Le tableau I résume la fréquence des cancers glandulaires du col telle qu'elle est estimée dans les diverses publications consultées. 2273 cas sont ainsi recensés entre 1916 et 1967.

Année	Auteurs	Nombre d'observations	%
1916	ADLER	14	7,0
1925	LABORDE	31	2,5
1930	BOWING	44	7,0
"	KELLER	9	2,1
1931	HEALEY	43	2,7
"	DÖDERLEIN	16	4,4
1933	WARD	22	8,4
"	NILSSON	26	2,8
1935	CHAMBERS	50	7,3
1936	NORRIS	43	8,5
"	NORRIS	542	5,7
"	MILLOT	31	2,5
1937	SIMON	15	4,6
1941	WINTZ	93	5,3
1942	SIMPSON	63	3,7
"	BACLESSE	56	3,0
1946	DARGENT	46	3,6
1949	CARTER	50	3,4
"	DRESCHER	79	4,5
"	LIMBURG	65	3,0
"	TRUELSEN	152	5,2
1950	BAKER	30	5,6
1957	TREMBLAY	60	4,0
"	GLUCKSMANN	126	5,1
1958	CARTER	20	5,0
1962	BRAITENBERG	?	2,4
1963	BERGSJØ	169	4,1
"	HEPLER	164	4,5
"	MARCUS	50	4,8
"	WILDERMUTH	35	5,7
1964	HAGGARD	10	5,5
1965	PEETE	80	4,5
1966	ROMBAUT	47	5,0
1966	I.P.S.	32	1,3(4,2)
1967	CUCCIA	42	4,5

La fréquence moyenne d'apparition des adénocancers comparée à celle des cancers du col en général est de 4,6 %. Les extrêmes sont de 2,1 % et 7,0 % : HEPLER et coll. relèvent parmi les publications américaines des extrêmes de 0,42 % et 11,7 %, ROY cite des chiffres encore plus élevés. Une telle disparité semble bien illustrer la difficulté diagnostique exacte des cancers glandulaires cervicaux ; de nombreux cancers de l'endomètre sont pris pour des adénocancers du col, des cancers glandulaires peuvent être diagnostiqués comme étant des épithéliomas malpighiens. C'est ainsi que MILLOT découvre seulement 31 cas de cancers glandulaires sur 83 néoplasmes malins développés dans le canal cervical. POMERANCE à propos de 54 adénocancers du col démontre que seuls 22 d'entre eux ont une origine cervicale primitive.

Par ailleurs, les radiothérapeutes qui n'ont pas la confirmation du diagnostic que donne l'examen de la pièce opératoire n'ont pas la possibilité d'évaluer la fréquence des cancers glandulaires avec la même exactitude que les chirurgiens.

A l'Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg, entre 1954 et 1963, on porte le diagnostic de suspicion d'épithélioma glandulaire primitif sur 104 biopsies cervica?

L'examen d'une pièce d'hystérectomie qui seul autorise un diagnostic de certitude, n'est possible que dans 25 cas.

Pendant la même période on porte 2467 fois le diagnostic de cancer du col.

A première vue, les 104 biopsies d'épithéliomas glandulaires du col forment 4,2 % (104/2467) des cancers du col en général. Si l'on ne tient compte que des diagnostics de certitude sur pièce opératoire, ce taux n'est plus que de 1,3 % (25/2467).

Il est certain qu'un nombre de cancers glandulaires cervicaux authentiques sont éliminés de notre étude par le choix que nous nous sommes imposés.

Quoi qu'il en soit, la fréquence des cancers glandulaires cervicaux nous semble inférieure au pourcentage moyen de 4,6 % relevé dans la littérautre. A ce propos, on peut remarquer que pour LABORDE et coll., KELLER, HEALEY et PEETE, ce taux n'est respectivement que de 2,5 %, 2,1 %, 2,7 % et 4,5 % quand ces auteurs éliminent tous les cas où l'origine glandulaire cervicale n'est pas certaine. POMERANCE de même, à l'étude de 134 pièces d'hystérectomie, découvre 129 épithéliomas pavimenteux stratifiés et 5 adénocancers seulement, ces derniers ne formant que 3,7 % de la totalité.

DESCRIPTION CLINIQUE

AGE

Il apparaît sur le tableau II que l'épithélioma glandulaire du col est découvert en moyenne vers l'âge de 51 ans.

Tableau II

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE DE CAS	AGE
CHAMBERS	1935	50	40 - 60
MILLOT	1936	31	51 - 60
NORRIS	1936	542	47
BACLESSE	1942	56	40 - 49
SIMPSON	1942	63	50 - 59
TRUELSEN	1949	152	54
DRESCHER	1949	79	50 - 59
BAKER	1950	30	50,7
GUSBERG	1951	?	51,9
DÖDERLEIN	1953	?	50 - 59
TREMBLAY	1957	60	51,6
POMERANCE	1962	?	45,0
ABELL	1962	?	53,0
HEPLER	1963	164	50,1
BERGSJØ	1963	169	53,7
MARCUS	1963	50	52,2
HAGGARD	1964	164	50 - 59
DOUGHERTY	1964	?	52
PEETE	1965	80	52,8
ROMBAUT	1966	66	51,6
I.P.S.	1966	32	47

L'âge moyen d'apparition du cancer glandulaire est donc comparable à celui observé pour les épithéliomas épidermoïdes du col (HERTIG : 51 ans ; FRUHLING, I.P.S. : 51 ans).

Il convient de noter l'influence des critères de diagnostic sur l'âge de la découverte de l'épithélioma. HEPLER dans une étude sur les épithéliomas glandulaires cervicaux traités à la Mayo Clinic, observe une moyenne d'âge de 46,9 ans pour 24 tumeurs dont le diagnostic est vérifié sur la pièce d'hystérectomie et une moyenne de 51 ans pour 13 tumeurs traitées par radiothérapie.

Ces différences peuvent s'expliquer par une distribution due à l'effet du hasard, par la possibilité d'inclusion de quelques épithéliomas corporéaux métastatiques dans la série des cas non opérés, ou par la différence de recrutement qui existe entre les services de chirurgie et ceux de radiothérapie. Il est certain que les premiers traitent des malades qui sont à un stade précoce de leur affection et qu'ils peuvent aussi poser des diagnostics plus précis quant au point de départ exact de la tumeur.

C'est ainsi qu'on peut expliquer sans doute l'âge moyen relativement jeune de notre série : 47 ans.
Les 3/4 des épithéliomas glandulaires du col de notre série apparaissent avant la ménopause.
Un tiers d'entre eux sont découverts avant 40 ans et 1/5 après 60 ans.

Si l'âge moyen de découverte des épithéliomas glandulaires au moment de leur diagnostic se confond avec celui des épithéliomas pavimenteux, leur distribution n'est pas la même. Dans le matériel de l'Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg, nous notons (tableau III) :

Tableau III

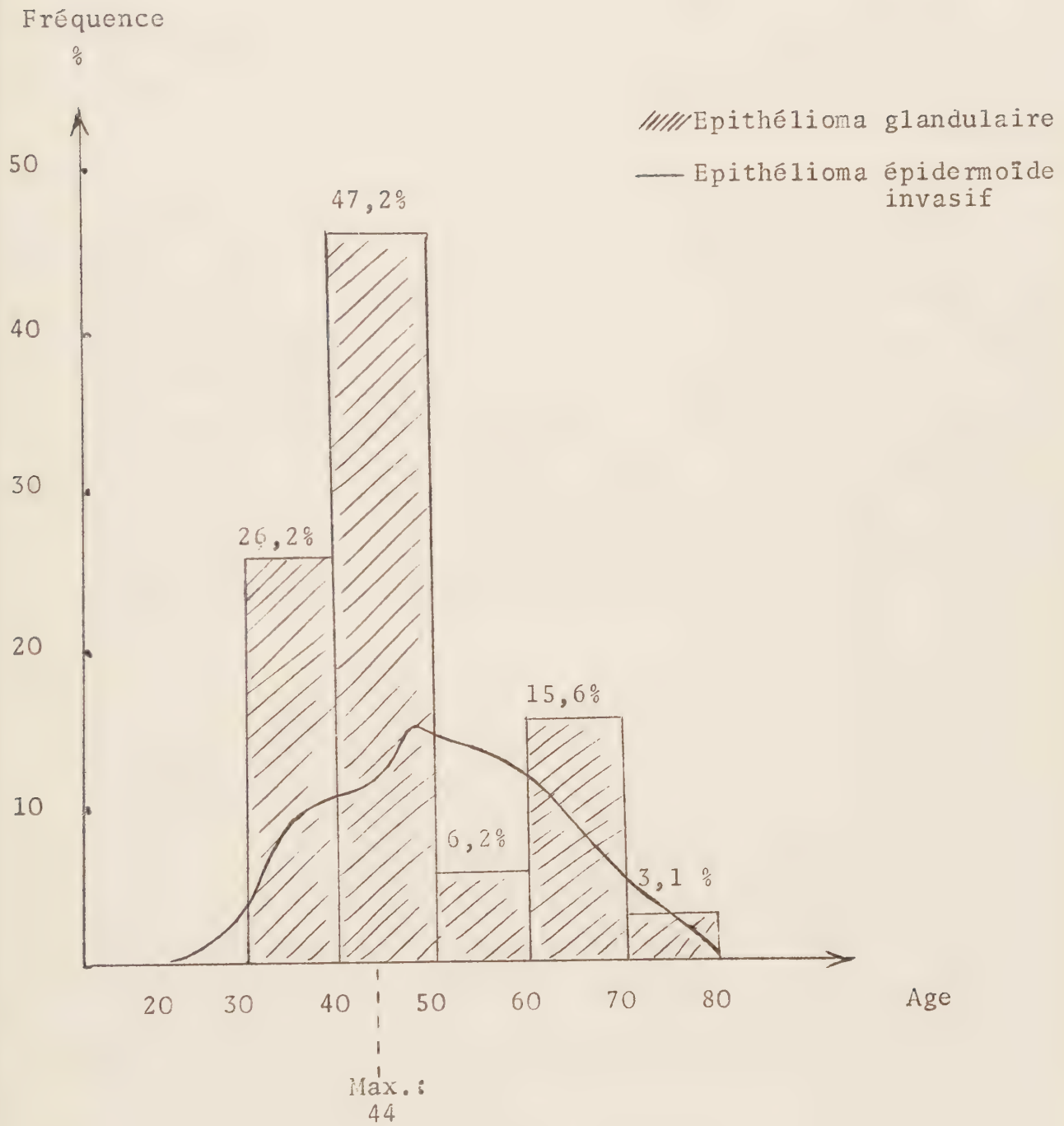
Tranche d'âge de 10 ans	Epithéliomas glandulaires		Epithéliomas épidermoïdes	
20-29			40 cas	2,4 %
30-39	9 cas	26,2 %	290 cas	17,5 %
40-49	15 cas	47,2 %	451 cas	27,3 %
50-59	2 cas	6,2 %	452 cas	27,3 %
60-69	5 cas	15,6 %	301 cas	18,2 %
70 et plus	1 cas	3,1 %	114 cas	6,9 %
	32 cas		1648 cas	

Le tableau IV illustre la distribution différente en fonction de l'âge, de l'âge du diagnostic des 2 types d'épithélioma du col utérin.

La courbe d'âge des épithéliomas épidermoïdes (FRUHLING), montre, comme on le voit, une population plus homogène que celle des épithéliomas glandulaires.

La pyramide des âges des épithéliomas glandulaires présente 2 pics.

Tableau IV


Fréquence
%
50
40
30
20
10
Epithélioma glandulaire
Epithélioma épidermoïde invasif
47,2%
26,2%
15,6%
6,2%
3,1 %
20
30
40
50
60
70
80
Age
Max.: 44

BERGSJØ et DRESCHER font une constatation analogue. Ces 2 pics correspondraient-ils à 2 familles de cancers différentes parmi la série que nous avons choisie ? Le nombre de nos observations est trop faible pour conclure.

Il est connu que les cancers glandulaires du col peuvent s'observer chez les femmes très jeunes (MARCUS, NORRIS, PEETE, HEPLER et coll., TRUELSEN, BERGSJØ, HAGGARD et coll., DÖDERLEIN, SIMPSON et coll., CHAMBERS, MILLOT). POLLACK et TAYLOR colligeant 30 cas de cancers du col survenus avant l'âge de 20 ans, constatent que 22 d'entre eux sont des adénocancers. DIDDLE à propos d'une série de 18 cas, fait une constatation identique. WATERS enfin rapporte la survenue d'une tumeur glandulaire du col chez une fillette âgée de 7 mois. Les cancers d'origine mésonéphrotique enfin apparaissent généralement à un âge précoce.

FACTEURS ETIOLOGIQUES

Contrairement aux épithéliomas épidermoïdes du col utérin, les épithéliomas glandulaires de même siège ont bénéficié de peu d'études nosologiques. Il semblerait que les épithéliomas glandulaires soient indépendants dans une certaine mesure de l'âge, comme nous l'avons déjà vu, de la race, du nombre de grossesses antérieures.

Le rôle des grossesses est étudié dans diverses publications (tableau V) :

Auteurs	Année	Pourcentage de femmes nullipares
NORRIS	1936	20,9 %
SIMPSON	1942	31,0 %
TRUELSEN	1949	9,0 %
		7,6 %
DRESCHER	1949	13 %
BAKER	1950	17 %
GUSBERG	1951	27,7 %
MARCUS	1963	5 %
PEETE	1965	23,0 %
ROMBAUT	1966	10,0 %

Il apparaît que 20 % en moyenne des femmes atteintes d'un adénocancer du col sont nullipares. Ce pourcentage n'est pas différent de celui observé parmi divers échantillons de population : 21,6 % selon HAGGARD. L'auteur danois TRUELSEN conclut de façon analogue : 8,5 % de femmes atteintes d'un épithélioma glandulaire sont nullipares dans une population de femmes dont 8,1 % sont sans enfants.

Il ne nous a été pas possible dans notre série, d'étudier l'incidence des grossesses. Nous savons seulement que 14 malades ont eu des enfants, en moyenne : 2,5 enfants.

L'existence d'un facteur de prédisposition éthnique est étudié par MARCUS, GUSBERG et CORSCADEN, POMERANCE et MACKLES. Chez les femmes juives, aux U.S.A., le cancer du col serait d'origine glandulaire dans un nombre nettement plus élevé de cas que dans le reste de la population. POMERANCE découvre 54 adénocancers sur 223 cancers du col au "Jewish Hospital of Brooklyn", donc un pourcentage de 31,7 % alors qu'il évalue ce chiffre à 10,0 % en général. Enfin, dans la population noire des U.S.A. la proportion des cancers glandulaires du col serait identique à celle observée habituellement (HAGGARD).

Nous n'avons pas observé de cancers glandulaires primitifs sur col restant. CARTER en a traité un pourcentage qui semble très élevé : 22 % ; ce taux ne lui semble pourtant pas supérieur que celui relatif aux cancers malpighiens.

Nous n'avons pas pu comparer la date du diagnostic clinique du cancer à celle de la survenue de la ménopause. Si l'on considère cependant l'âge moyen de la ménopause, dans nos régions, 49 ans, 21 cancers, donc 2/3 des cas de la totalité de notre série, ont été diagnostiqués avant cette date.

Ce problème d'un facteur éventuel de l'activité hormonale des ovaires n'est pas traité dans les publications consultées.

ETUDE CLINIQUE

Les épithéliomas glandulaires du col prennent l'apparence d'un épithélioma épidermoïde, surtout s'il est à siège endocervical. Ils évoluent de même par stades comparables. Il est classique cependant d'admettre que les cancers glandulaires peuvent présenter une symptomatologie de plus longue durée avant le diagnostic.

Les signes cliniques de début :

Ils sont connus pour 25 cas de notre série, et ils se répartissent de la façon suivante :

Hémorragies	23	90 %
Leucorrhées	1	5 %
Troubles urinaires	1	5 %
Douleur - Pesanteur	2	10 %
Asthénie - Baisse de l'état général	2	5 %

La grande fréquence des hémorragies et l'absence de symptomatologie propre aux cancers du col d'origine glandulaire est notée par la plupart des auteurs (TRUELSEN, BAKER et coll., WADELL et coll., HEPLER et coll., MARCUS, PEETE, ROMBAUT).

Le temps qui sépare l'apparition des premiers signes cliniques et la découverte de la tumeur est en moyenne de 7,3 mois pour l'ensemble des publications étudiées. (tableau VI).

Tableau VI

Auteurs	Nombre de cas	Durée des signes cliniques avant le diagnostic
CARTER	50	9 mois
TRUELSEN	152	3 - 6 mois
PEETE	80	5 mois 1/2
MARCUS	50	7 mois
CHAMBERS	50	5 mois (3 sem.-4 ans)
NORRIS	43	11 mois
ROMBAUT		2 sem. - 2 ans
CARTER	20	9 mois (1 à 24 mois)

Cette durée est de 12 semaines, donc nettement plus courte, pour 20 cas de notre série. La majorité de nos cas est classée, il est vrai, parmi les stades I et II.

Pour un grand nombre d'auteurs, LABORDE et coll., HEALEY, TRUELSEN, WADELL et coll., DRESCHER, DOUGHERTY et COTTEN, ROMBAUT, les adénocancers du col ont une histoire clinique plus longue que les épithéliomas malpighiens, sans que pour autant, comme le fait remarquer ROMBAUT, on observe toujours une fréquence plus élevée des stades tardifs.

Stades cliniques :

C'est en confrontant les renseignements cliniques dont nous disposions avec l'examen macroscopique des pièces opératoires que nous avons pu classer 30 tumeurs par stades cliniques (Classification de Genève). La répartition se fait ainsi : (tableau VII)

Stades	Nombre de cas	%	
I	12	40 %	3/4
II	11	37 %	
III	7	23 %	1/4
IV	0	0	
	30		

On peut relever qu'aucune tumeur n'est classée au stade IV et que le stade III ne comprend qu'un quart des tumeurs étudiées. Ce fait ne doit pas surprendre dans une série comprenant dans sa grande majorité des tumeurs opérées.

Lorsqu'on rapporte les stades cliniques à l'année du diagnostic, on observe la distribution suivante : (tableau VIII)

Périodes	Stades cliniques		
	I	II	III
1945 - 49	2	1	1
1950 - 54	0	0	2
1955 - 59	3	5	2
1960 - 62	7	5	2

L'étude des stades en fonction de l'âge de la malade (tableau IX) ne montre pas de rapport net entre ces deux facteurs. Pourtant les cancers étendus, stade III, sont découverts avec la même fréquence avant et après l'âge de 50 ans, alors que les cancers en début d'envahissement, stades I et II, sont, dans leur majorité, diagnostiqués avant 50 ans (âge moyen de la ménopause : 49 ans).

Faut-il voir là la traduction d'une stimulation hormonale qui favoriserait la vitesse de croissance du cancer ?

Tableau IX

Tranches d'âge	Stades I et II	Stade III
30 - 39	7	0
40 - 49	13	3
50 - 59	0	1
60 - 69	3	2
70 et plus	1	0

ASSOCIATION CANCER - GROSSESSE

Définie comme la découverte d'un cancer pendant une grossesse ou dans les 2 années qui suivent un accouchement, elle est rapportée par MARCUS : 1 cas/56, HAGGARD : 2 cas/137, ROMBAUT : 2 cas/47, PEETE : 2 cas/80. Pour GLUCKSMANN cette association est de 4,6 % pour les épithéliomas glandulaires (dans une série de 126 cas) alors qu'on ne la relève que dans 1,2 % des cas pour les épithéliomas malpighiens (dans une série de 2.187 cas). L'influence hormonale paraît prouvée

pour cet auteur de même que pour STEINER, notamment en ce qui concerne la survenue des adénoacanthomes.

Dans notre série la tumeur n'est découverte qu'une seule fois à l'occasion d'une hémorragie du 3e mois.

CAUSES DE DECES

Ce problème, dans les publications consultées, n'est étudié que par ROMBAUT : des métastases du petit bassin avec urémie progressive sont les responsables de la mort dans 17 cas, sur une série de 22 cas.

Les causes de décès post-opératoire, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, péritonites, ne semblent pas être particulières à ce type de cancer (DRESCHER).

Si nous savons que la majorité de nos malades sont décédées par évolution du cancer, nous ignorons quelle est la localisation précise des métastases. L'étude autopsique n'a été faite que pour deux malades décédées en anurie post-opératoire.

-:-:-:-:-:-:-:-

DONNEES EVOLUTIVES

SURVIE DE 5 ANS

On se fonde généralement sur le critère de durée de survie de 5 ans pour mesurer l'évolution d'un cancer. Cette notion n'implique pas forcément une guérison, car des métastases peuvent apparaître, passé ce délai.

Les malades atteintes d'épithélioma glandulaire cervical survivent 5 ans après leur traitement dans environ 40 % des cas, proportion analogue à celle observée pour les épithéliomas épidermoïdes : 42 % (Tableau X).

La disparité des résultats inscrits dans ce tableau peut être due à plusieurs facteurs que nous étudierons plus loin :

- absence d'attitude thérapeutique commune, le traitement étant soit uniquement radiothérapique, soit chirurgical, soit les deux combinés.
- absence de définition histologique précise.
- imprécision du classement des tumeurs en stades cliniques pour tenter d'apprécier leur extension.

Dans notre série de 32 observations, la survie de 5 ans est étudiée à propos de 28 cas ; pour les 4 cas restants l'évolution actuelle n'est que de 4 et 3 ans.

Nous observons une survie égale ou supérieure à 5 ans pour 11 cas sur 28, donc un pourcentage de 39,3 %.

Ce chiffre est donc identique à la moyenne relevée dans la littérature : 39,7 %.

Tableau X

ée	Auteurs	Survie 5 ans %		Epithélioma glandulaire				Epithélioma malpighien
				Survie 5 ans %				Survie 5 ans %
		RX seule	RX+OP RX	Stades I	II	III	IV	
1	DÖDERLEIN	20	41					
	HEALEY	21						
3	NILSSON	19,2						
		23						
	WARD	36,4						
6	NORRIS	13,8						
	MILLOT		47					
1	WINTZ			52,9		30,5		
2	SIMPSON		38?					
9	BACLESSE		39					
	TRUELSEN	29		54,2	34,3	20,4	6,2	28,6
0	DRESCHER	44						50
1	BAKER		27	71	15	13	0	33 - 40,8
3	KOTTMEIER	44						42
7	GUSBERG	25						43
	TREMBLAY		34,8					
			46,8					
8	CARTER	11	60					
2	WADELL	30,8	47,4	86,2	66,7	41,9	6,7	
	ABELL		29,9					
3	HEPLER	37,4	51,5					
	BERGSJØ		36,3	52,3	36,1	20,0	0	48,4
	MARCUS	40,4		52,6	60	14,3	0	41
4	HAGGARD	21,2		33,3	17,5			
			50	60	25			
6	PEETE	18						
6	ROMBAUT		50	72	28	2	2	
5	LESTER-WILSON		22	57	25		0	
7	CUCCIA	60		86	56,5	60	0	62

FACTEURS EVOLUTIFS

1) *Rôle du stade d'extension clinique dans la survie* :

Le classement en stades cliniques, aussi utile soit-il pour la conduite thérapeutique, paraît trop subjectif pour une analyse précise même si les résultats de l'hystérographie et des autres explorations (cystoscopie, rectoscopie, urographie intraveineuse, angiographie) complètent les données de la palpation. Seules les conclusions résultant de la laparotomie et de l'examen de la pièce opératoire donnent la possibilité d'apprécier l'extension du cancer. A défaut d'un critère rigoureux, l'estimation clinique du stade d'extension de la tumeur permet néanmoins, pour tous les auteurs, de mettre en évidence une relation entre l'extension de la tumeur et la survie de 5 ans après traitement.

On observe dans la littérature 35 à 60 % de survie de 5 ans pour les stades I et II contre 10 à 20 % de survie de 5 ans pour les stades III et IV (tableau X, page 36).

Dans notre série d'observations les cancers classés par stades cliniques se répartissent de la manière suivante, selon leur durée d'évolution : (tableau XI)

Stades	Nombre de cas	Survie de 5 ans	
I	8	7	87,5 %
II	12	3	25 %
III	6	1	16,6 %
non classé	2	0	0
	28	11	

On s'aperçoit que les cancers non traités au stade I ont un pronostic particulièrement mauvais. Ce fait est noté de même par LESTER et WILSON, cités par PEETE : 25 % de survie au stade II et par BAKER : 15 % seulement de survie.

On note aussi parmi les malades opérées depuis 1960 une survie de 5 ans, pour trois cancers de stades I sur trois, et pour trois tumeurs de stade II sur quatre.

Des métastases ganglionnaires ont été découvertes dans 3 cas à l'intervention (Observations n° 5, 12, 27), des métastases vaginales dans 2 cas (Observations n° 11, 24). La durée moyenne de 4 cancers a été de 22 mois ; il n'y a pas eu de survie de 5 ans. Pour le cas n° 27, la survie est actuellement de 4 ans 1/2. Le pronostic est très réservé en raison de la découverte récente d'une métastase vaginale.

2) *Rôle du grade histologique dans la durée de survie* :

Il est classique d'attribuer aux cancers bien différenciés un pronostic meilleur qu'aux tumeurs à cellules peu différenciées. ROMBAUT note 55 % de survie de 5 ans pour les cancers bien ou moyennement différenciés contre 12 % aux tumeurs peu différenciées ; pour le même auteur, les résultats seraient meilleurs dans les formes pures que dans les formes polymorphes (tableau XII, ROMBAUT). Pour NORRIS, les cancers glandulaires cervicaux à cellules indifférenciées sont deux fois plus malins que ceux formés de cellules différenciées.

Tableau XII (ROMBAUT)

	Nombre de cas	Survie 5 ans	%
Bien ou moyennement différenciés	20	11	55
Papillaires	13	10	77
Peu différenciés	8	1	12
Types endométriaux	3	1	
Adénoacanthomes	3	2	

Les tumeurs de notre série étant classées selon les types histologiques définis plus haut, nous avons étudié leur durée de survie (tableau XIII)

Type histologique	Nombre de cas	Fréquence %	Durée moyenne de survie
très mature 1	11	34,5	3 ans
très mature 1 + très mature 2	1	3,1	
très mature 2	2	6,3	
mature 1	1	3,1	3 ans
mature 2	10	31,0	
mature 2 + 1	1	3,1	
immature 1	1	3,1	3 ans
immature 2	5	15,6	
	32		

Pour chaque type histologique : très mature, mature et immature, la durée moyenne de l'évolution est la même : 3 ans.

Si l'on classe les cas de survie de 5 ans, selon le type histologique, on obtient le tableau XIV.

Les chances de survie nous paraissent donc dépendre dans une certains mesure, du degré de maturité de la tumeur.

Tableau XIV : Survies de 5 ans selon le grade histologique

Type histologique	Nombre de cas	Survie de 5 ans	% survie
très mature	12	6	50 %
mature	11	3	27 %
immature	5	2	40 % en 5 ans
			0 % en 10 ans
	27		

(Sur 32 cas étudiés, le recul de temps est égal ou supérieur à 5 ans pour 27 cas seulement).

La classification en stades cliniques se révèle néanmoins plus intéressante quand on évalue les chances de survie.

A stade égal, le pourcentage de cas de survie pour les tumeurs histologiquement bien différenciées, serait meilleur. SIMPSON observe : pour les stades I, 46 % de survie de 5 ans pour les tumeurs bien différenciées et 25 % seulement pour les tumeurs peu différenciées ; pour les stades II et III, 25 % pour les premières et 4 % pour les secondes.

Nous avons inscrit dans le tableau XV la durée de survie de chaque cas, les tumeurs étant classées par stades cliniques et par degré de maturité cellulaire. A l'intérieur du même groupe "stade clinique", il n'apparaît pas que les cancers matures aient une survie meilleure. Tout au plus, les tumeurs à cellules très matures et découvertes au stade I ont-elles un pronostic à peu près constant, qui dépasse plusieurs années de survie.

Tableau XV

Stades	Type histologique	Nombre de cas	Durée de survie
I	très mature	7	2 ans, 5 ans, 5 ans, 5 ans 1/2, 3 ans, 4 ans 1/2, 3 ans.
	mature	2	19 ans, 3 ans.
	immature	2	8 ans, 4 ans.
II	très mature	5	2 ans 1/2, 7 mois, 18 mois, 6 ans, 5 ans 1/2.
	mature	4	21 mois, 4 ans, 5 mois, 4 ans
	immature	4	6 mois, 4 ans, 8 mois, 4 ans 1/2.
III	très mature	2	15 mois, décès post-opératoire.
	mature	3	22 ans, 16 mois, 2 ans.
	immature	0	décès post-opératoire.

(La durée d'évolution par rapport au classement en stade clinique n'est connue que pour 28 cas).

Comme il l a été dit plus haut, c'est sans doute le stade d'extension plus que le degré de différenciation de la tumeur qui permet de préjuger du pronostic évolutif de la tumeur.

Les raisons de la gravité des cancers peu différenciés seraient de plusieurs ordres.

On constate que la moitié des tumeurs de la rubrique "très mature" (7/14) se compte parmi les cancers traités au stade I. Est-ce à dire que les cancers à cellules matures envahissent plus lentement et qu'ils peuvent être découverts pour cette raison à un stade d'extension moins tardif de leur évolution ? (SIMPSON). La comparaison entre le type histologique et la durée de la symptomatologie ne nous permet pas de conclure à propos de notre série. L'étude du temps de dédoublement de volume de la tumeur par contre (voir page 46), étudiée à propos de 3 cas, confirme cette hypothèse.

On peut penser par ailleurs que c'est la sensibilité aux rayons des différentes cellules qui est responsable de leur mode d'évolution. GLÜCKSMANN estime que le mauvais pronostic des "tumeurs mixtes" contenant des cellules immatures du type "Glassy-cell" et "en bague à chaton" serait dû à une résistance accrue à la radiothérapie. Les tumeurs les plus immatures, à "Glassy-cell", ne bénéficieraient même pas, selon cet auteur, de l'association radio-chirurgicale, contrairement à toutes les autres tumeurs immatures.

Il ne nous est pas possible de nous faire une opinion, la plupart des cas que nous avons étudiés ayant été traités par association radio-chirurgicale.

Pour WARREN enfin, la tendance nette aux métastases des cancers peu matures, rend inefficace la radiothérapie, bien que ces types cellulaires y soient particulièrement sensibles.

3) *Rôle dans la survie d'une éventuelle radiosensibilité particulière des épithéliomas glandulaires* :

Comme nous l'avons dit plus haut, dès l'apparition des méthodes de traitement par irradiation, on s'est demandé si le pronostic des cancers glandulaires du col était encore plus mauvais que celui des épithéliomas épidermoïdes, par le seul fait d'une radiorésistance propre à cette tumeur.

REGAUD, DÖDERLEIN, LACASSAGNE et coll., ont répondu nettement par l'affirmative avant les années 1930. DRESCHER (1950), CARTER (1958) et HEPLER (1963, Mayo Clinic) concluent encore à une radiorésistance légèrement plus grande des épithéliomas glandulaires par rapport aux épithéliomas du col en général.

La grande majorité des auteurs rejettent pourtant cette opinion (HEALEY, CHAMBERS, NILSSON, NORRIS, SIMPSON, BACLESSE et coll., CARTER, GUSBERG et CORSCADEN).

Le tableau XVI permet de comparer quelques résultats obtenus par radiothérapie isolée dans le traitement des cancers glandulaires et épidermoïdes.

Année	Auteurs	Survie de 5 ans	
		Adénocancer	Cancer épidermoïde
1949	TRUELSEN	29 %	28,6 %
1953	KOTTMEIER	44 %	42 %
1963	MARCUS	40,4 %	41 %
1965	SALA (cité par CUCCIA)	39 %	36 %
1967	CUCCIA	60 %	62 %

4) *Relation entre la durée des symptômes et la durée de survie*

Un traitement entrepris dès l'apparition des premiers signes cliniques constitue pour certains auteurs une chance de pronostic meilleur. C'est ainsi que BAKER montre que si la durée d'évolution des symptômes n'excède pas quatre semaines, l'évolution est en général favorable.

Pour NORRIS par contre, la durée des signes cliniques renseigne peu sur les chances de survie, cette dernière étant en moyenne de 16 mois, pour tous les malades, quelle que soit, avant le traitement, la durée des symptômes qui varie de 3 mois à plus de 12 mois.

Le tableau XVII montre que, dans notre série, il n'y a pas de corrélation entre ces deux caractères :

Durée des symptômes	Nombre de cas	Durée de survie
Inférieure à 15 jours	3	5 mois, sup.à 4 ans, sup.à 5 ans.
15-30 jours	5	6 mois, 5 ans, 5 ans, sup.à 5 ans, sup.à 5 ans.
2 mois	6	décès post-op., 9 mois, 2 ans 1/2, 4 ans, 4 ans, 5 ans 1/2.
4 mois	4	décès post-op., 15 mois, 21 mois, sup.à 5 ans.
1 an	3	décès sup. à 5 ans, 6 ans.
Supérieure à 1 an	1	2 ans.
	22	

NORRIS publie des conclusions analogues :

Durée des symptômes	Durée de survie
Supérieure à 3 mois	18,5 mois
3-6 mois	13,7 mois
10-12 mois	15,3 mois
Supérieure à 12 mois	17,8 mois

Il n'existe vraisemblablement aucune corrélation dans le temps entre le début réel du développement de la tumeur, son extension et l'apparition des premiers signes cliniques. La notion de précocité du traitement dont dépendent certainement les chances de survie, ne peut sûrement pas être définie par rapport au début de la symptomatologie clinique.

Nous l'avons déjà dit, nous n'observons pas de corrélation entre la durée d'évolution clinique et le type histologique de la tumeur qui pourrait expliquer le pronostic meilleur des tumeurs bien différenciées.

Le pronostic particulièrement sévère de certains épithéliomas glandulaires dépendrait enfin davantage :

- de la tendance aux métastases précoces de ce cancer (NILSSON) ;
- de la signification différente des stades d'évolution clinique comparée aux épithéliomas épidermoïdes (BERGSJØ) ;
- du retard diagnostique dû à une latence clinique particulière (NORRIS, DÖDERLEIN, HEALEY).

Pour étudier l'évolution d'un cancer il paraît plus rationnel, en fait, d'utiliser la notion de vitesse de croissance de la tumeur plutôt que celle de survie de 5 ans

5) *ETUDE QUANTITATIVE - Rôle dans la durée de survie* :

Deux tumeurs découvertes lorsqu'elles ont la même taille, au même stade clinique, n'ont pas forcément une vitesse de croissance identique, l'une pouvant évoluer depuis quelques années, l'autre depuis plusieurs mois.

Le calcul du temps de doublement de volume D_T d'un cancer permet une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la maladie et du rôle éventuel de la thérapeutique. La croissance exponentielle des cancers explique qu'il faut 20 D_T pour qu'un nodule atteigne 1 mm de diamètre, 30 D_T pour 1 cm et 43 D_T pour 16 cm. Le cancer primitif ne peut pratiquement pas être diagnostiqué cliniquement avant qu'il n'atteigne la taille de 1 cm. Au-delà de 16 cm il n'y a plus de survie possible. Il en résulte qu'au moment du diagnostic les 3/4 de l'évolution spontanée du cancer sont écoulés et que la survie maximum d'un cancer non traité découvert à 1 cm de diamètre ne peut pas dépasser 13 D_T. *

En utilisant le modèle de la croissance exponentielle du cancer, nous avons calculé l'intervalle de doublement de volume D_T de trois des tumeurs étudiées à partir du nodule récidivant dans le foyer opératoire. En effet, il est raisonnable de supposer à l'origine de la récidive une métastase hématogène uni- ou paucicellulaire contemporaine du granulome de réparation (PHILIPPE et LE GAL).

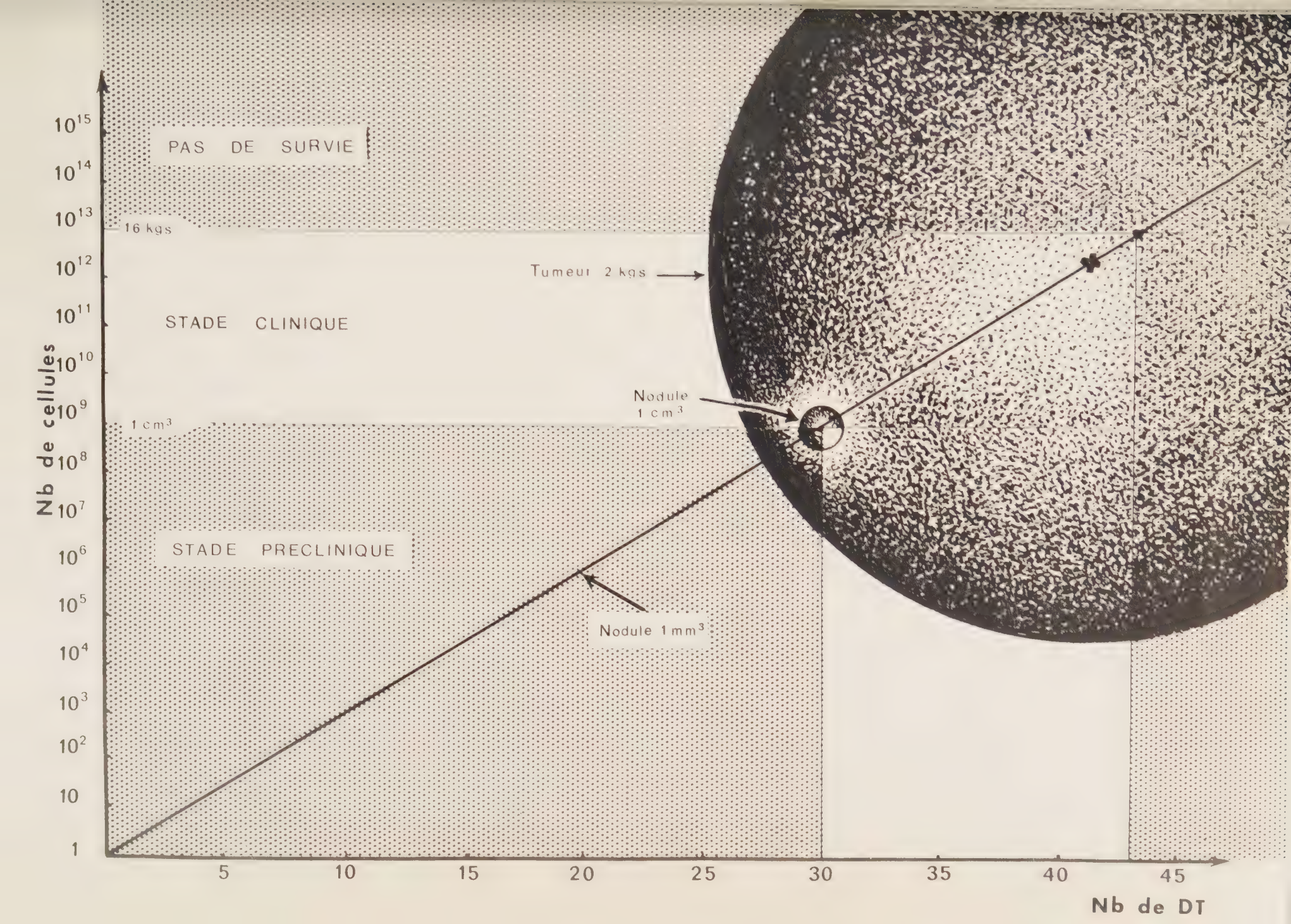
Nous avons utilisé la formule proposée par GERSTENBERG :

$$D_T = \frac{0,1\ (t-t_o)}{\log d_t - \log d_o}$$

permettant de calculer le temps de doublement de volume D_T en connaissant les deux diamètres successifs du nodule tumoral observé à un intervalle de temps t. Le temps est compté en jours écoulés entre la date de l'hystérectomie et l'ablation du nodule tumoral dans la cicatrice vaginale. Le diamètre d_t est obtenu en prenant la moyenne entre les deux grands axes du nodule de récidive.

---

* Voir tableau page suivante : Echelle semi-logarithmique montrant le taux constant de croissance.


PAS DE SURVIE
16 kgs
Tumeur 2 kgs
STADE CLINIQUE
Nodule
1 cm3
1 cm3
STADE PRECLINIQUE
Nodule 1 mm3
Nb de cellules
10^15
10^14
10^13
10^12
10^11
10^10
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10
1
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Nb de DT

Le diamètre d_t est présumé correspondre à une cellule de 10 microns de diamètre.

1) Observation n° 11, 72 ans, hystérectomie le 24.3.1958 (examen histologique n° 450.66/58 : épithélioma glandulaire immature type 2). Deux foyers de récidive vaginale ont été excisés.

. L'un le 26.8.1959 mesurant 4x3 mm (n° 696.47/59, de même type histologique que l'épithélioma primitif).

$$t - t_o = 517 \text{ jours}$$
$$d_t = 3,5 \text{ mm}$$

$$D_T = \frac{0,1\ (t-t_o)}{\log d_t - \log d_o} = \frac{51,7}{0,54407 - \bar{z}}$$

$$D_T = 20 \text{ jours}$$

. L'autre, le 14.9.1959, mesurant 7x5 mm (n° 704.06/59, de même type histologique que l'épithélioma primitif).

$$t - t_o = 536 \text{ jours}$$
$$d_t = 6 \text{ mm}$$

$$D_T = \frac{53,6}{0,77815 - \bar{2}}$$

$$D_T = 19 \text{ jours}$$

Evolution post-opératoire = 4 ans.

2) Observation n° 24, 69 ans, hystérectomie le 20.1.1962 (examen histologique n° 842/62 : épithélioma glandulaire immature, type 2). Deux foyers de récidive vaginale :

. L'un excisé le 1.6.1962, mesure 4x2 mm (n° 9914/62 : épithélioma glandulaire mature).

$$t - t_o = 132 \text{ jours}$$
$$d_t = 3 \text{ mm}$$

$$D_T = \frac{13,2}{0,47712 - \bar{2}}$$

$$D_T = 5,3 \text{ jours}$$

. L'autre foyer vaginal enlevé le 9.6.1962 mesure 3x2 mm (n° 10520/62 : épithélioma glandulaire immature, type 2, identique à l'épithélioma d'origine).

$$t - t_o = 140 \text{ jours}$$
$$d_t = 2,5 \text{ mm}$$

$$D_T = \frac{14}{0,39794 - \bar{2}}$$

$$D_T = 6 \text{ jours}$$

Evolution post-opératoire 15 mois.

3) Observation n° 27, 42 ans, hystérectomie le 19.6.1962 (examen histologique n° 110.30/62 : épithélioma glandulaire mature, type 2 cribriforme. Le 2.12.1966 : ablation d'une récidive vaginale mesurant 4x2 mm (n° 213.09/66 : épithélioma glandulaire très mature, type 1).

$$t - t_o = 1438 \text{ jours}$$
$$d_t = 3 \text{ mm}$$

$$D_T = \frac{143,8}{0,47712 - \bar{2}}$$

$$D_T = 58 \text{ jours}$$

Evolution post-opératoire : évolution supérieure à 4 ans (malade vivante le 19 juillet 1966).

Ainsi, le calcul du temps de doublement de volume de trois de nos épithéliomas glandulaires montre des valeurs de 6 jours, 20 jours (tumeur ou métastase immature), et 58 jours (tumeur très mature). Les deux premières valeurs témoignent d'une vitesse de croissance élevée. Ces données sont en accord avec l'évolution post-opératoire de nos observations, et le degré de maturation du néoplasme.

==========

ATTITUDE THERAPEUTIQUE

Il semble admis actuellement (TRUELSEN, KOTTMEIER, MARCUS, CUCCIA) que le traitement de choix des adénocarcinomes primitifs du col utérin est la radiothérapie, comme pour les épithéliomas malpighiens. Par contre, alors que pour les épithéliomas malpighiens tous les auteurs sont pratiquement d'accord pour juger inutile, le plus souvent, une exérèse chirurgicale complémentaire, pour les adénocarcinomes certains d'entre eux préconisent une hystérectomie secondaire. Leurs arguments sont les suivants :

1) Les adénocarcinomes seraient moins sensibles aux radiations que les épithéliomas malpighiens. Cette notion, comme nous l'avons vu, est à rejeter (page 43).

2) Les adénocarcinomes prenant naissance au niveau du canal cervical, ils envahissent plus facilement la cavité utérine que les épithéliomas malpighiens et leur irradiation risque de ne pas être satisfaisante.

3) Le diagnostic différentiel des adénocarcinomes du col utérin avec les adénocarcinomes de l'endomètre étendus au col utérin étant souvent difficile, la technique d'irradiation ne serait pas correcte, en cas d'erreur diagnostique.

Ces deux derniers arguments méritent considération. Un bilan exact de l'extension, en particulier par l'hystérographie, doit permettre cependant, d'adapter les conditions d'irradiation à l'extension exacte des lésions.

La confrontation de quelques séries de résultats ne montre pas de différence statistiquement valable entre les guérisons obtenues dans les épithéliomas malpighiens et les adénocarcinomes par l'irradiation seule (tableau X, page 36).

Par ailleurs, le taux des complications graves pratiquement inexistantes en irradiation seule, atteint des taux de 20 à 25 % dans les traitements associés (occlusion et sténose intestinales, fistules recto-vésico-vaginales, voire décès).

C O N C L U S I O N S

L'étude anatomo-clinique de 32 cas d'épithéliomas glandulaires primitifs du col diagnostiqués, pour la majorité d'entre eux, sur pièce d'hystérectomie totale permet d'énoncer les conclusions suivantes :

1) La fréquence des épithéliomas glandulaires cervicaux est inférieure à 5 % de la totalité des cancers primitifs du col. Elle est de 4,2 % pour l'ensemble des biopsies cervicales examinées à l'Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg pendant 10 ans (1954-1963). Ce chiffre n'est plus que de 1,3 % si l'on ne tient compte que des diagnostics de certitude, posés après connaissance de l'intégrité de l'endomètre, des ovaires, du rectum.

2) L'âge moyen de découverte des épithéliomas glandulaires est le même que pour les épithéliomas épidermoïdes. La courbe de distribution selon l'âge semble être moins homogène. Le cancer glandulaire peut frapper aux âges extrêmes de la vie. Deux fois sur trois le diagnostic est posé avant la ménopause.

3) Les signes cliniques d'apparition et d'évolution de ce type de cancer ne permettent pas de l'individualiser parmi les cancers du col en général. Les hémorragies dominent la symptomatologie par leur fréquence. Les grossesses ne semblent pas constituer un facteur de prédisposition à l'apparition du cancer.

4) Le pronostic est le même pour le cancer glandulaire que pour le cancer épidermoïde, la survie de 5 ans étant en moyenne de 40 %. Cette dernière est inférieure à 25 % pour les tumeurs qui ont dépassé le stade I.

5) L'évolution favorable dépend plus du stade précoce auquel peut être traitée la tumeur que de son degré de maturité histologique ou de la durée de l'évolution avant traitement. L'étude du temps de dédoublement de volume, seule façon de chiffrer l'évolution d'une tumeur, est étudiée à propos de 3 cas : cette notion rend compte du pronostic ; elle est en accord avec le degré de maturation de la tumeur.

Pour 5 cas, avec découverte de métastases pelviennes à l'intervention, la durée moyenne de survie a été de 22 mois.

La cause de décès semble être le plus souvent rénale.

6) Le traitement par irradiation seule semble être actuellement la conduite thérapeutique de règle.

7) Macroscopiquement deux formes essentielles sont à distinguer :

- forme infiltrante,
- forme muco-érosive.

8) Histologiquement on peut individualiser 3 formes :

- les épithéliomas très matures,
- les épithéliomas matures,
- les épithéliomas immatures,

chacune de ces trois formes étant divisées en deux types selon le degré de différenciation. Il s'agit de groupes histologiques qui présentent une valeur pronostique.

L'épithélioma glandulaire du col utérin ne doit être considéré que comme un type histologique particulier des cancers cervicaux : ce diagnostic ne traduit pas de caractère clinique particulier, il n'implique pas de traitement spécifique, il ne permet pas de préjuger du pronostic.

:

-:-:-:-:-:-

:

VU
STRASBOURG, le 29 mai 1967

Le PRESIDENT de THESE

Y. LE GAL

VU
STRASBOURG, le 29 mai 1967

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE

Pour le Doyen, l'Assesseur

J. CALLOT

VU et PERMIS d'IMPRIMER
STRASBOURG, le 31 mai 1967

Le RECTEUR de l'ACADEMIE
PRESIDENT du CONSEIL de l'UNIVERSITE

M. BAYEN

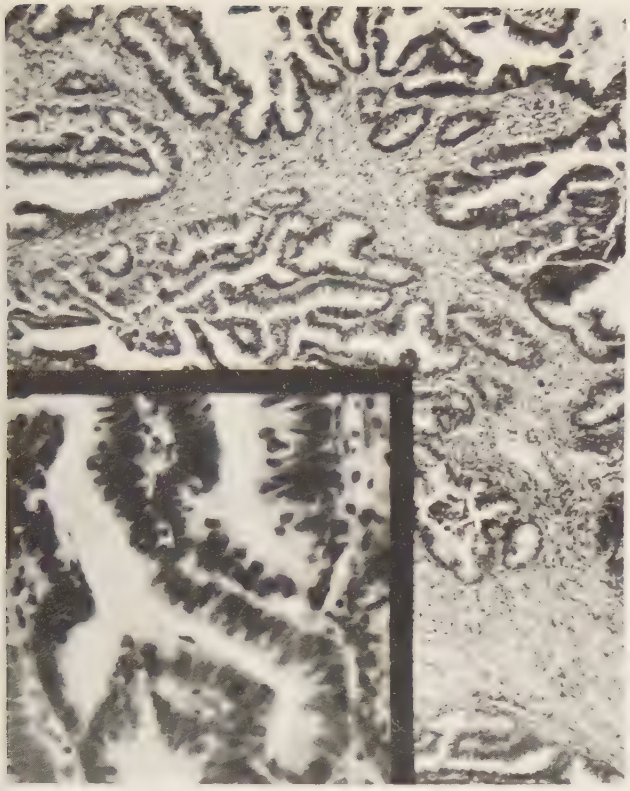


FIG. 1 : EPITHÉLIOMA GLANDULAIRE TRÈS MATURE TYPE 1.
21589/63 H. E. x 70 (EN CARTOUCHE MÊME CAS x 280).

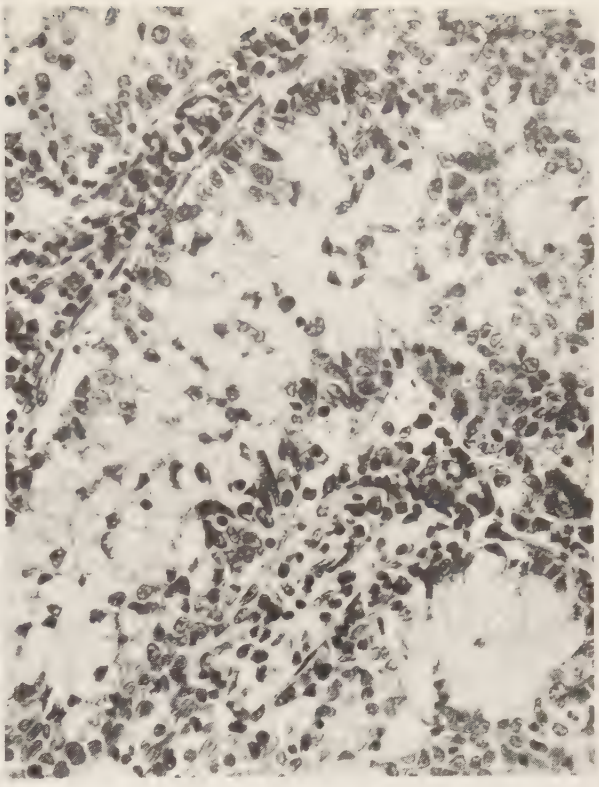


FIG. 2 : EPITHÉLIOMA GLANDULAIRE TRÈS MATURE TYPE 2.
47452 H. E. x 280

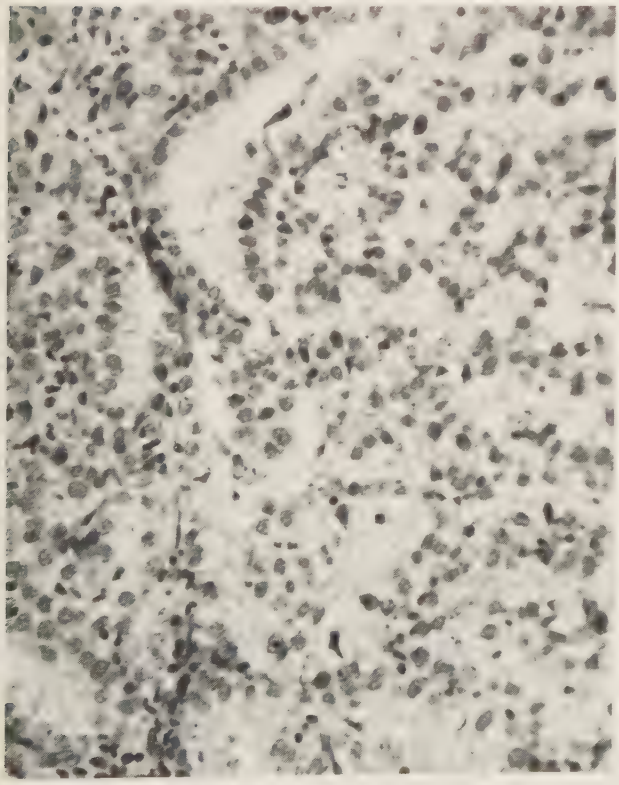


FIG. 3 : EPITHÉLIOMA GLANDULAIRE MATURE TYPE 1.
32702 H. E. x 280

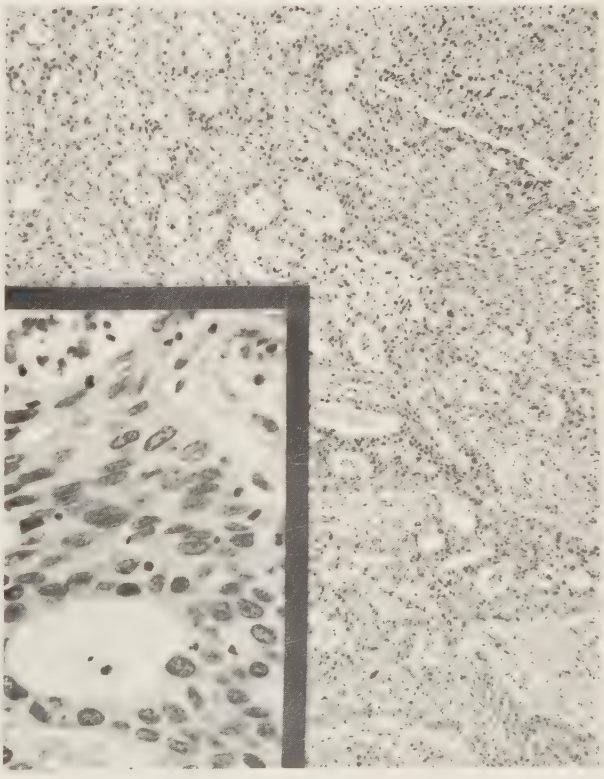


FIG. 4 : EPITHÉLIOMA GLANDULAIRE MATURE TYPE 2 (CRIBRIFORME)
97385/54 H. E. x 70 (EN CARTOUCHE MÊME CAS H. E. x 280).

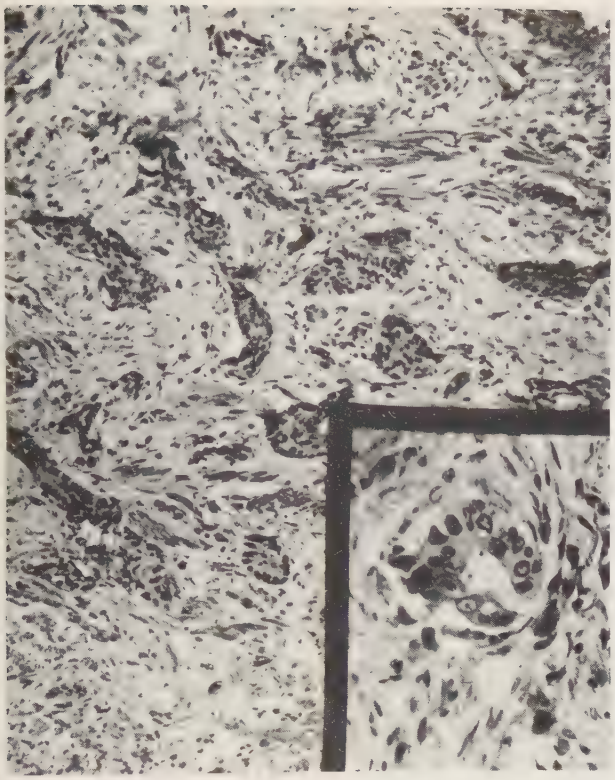


FIG. 5 : EPITHÉLIOMA GLANDULAIRE IMMATURE TYPE 1.
50 634 H. E. x 110 (EN CARTOUCHE MÊME CAS H. E. x 280).

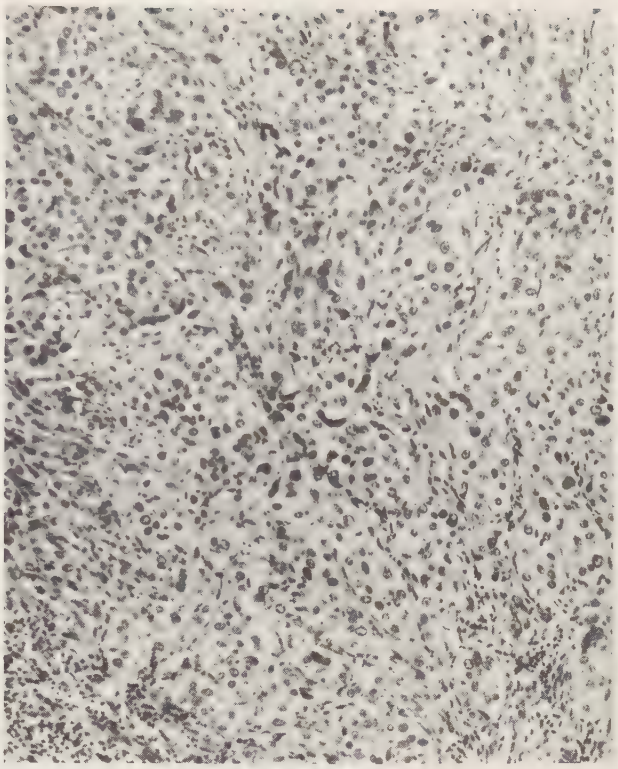


FIG. 6 : EPITHÉLIOMA GLANDULAIRE IMMATURE TYPE 2.
88194 H. E. x 110

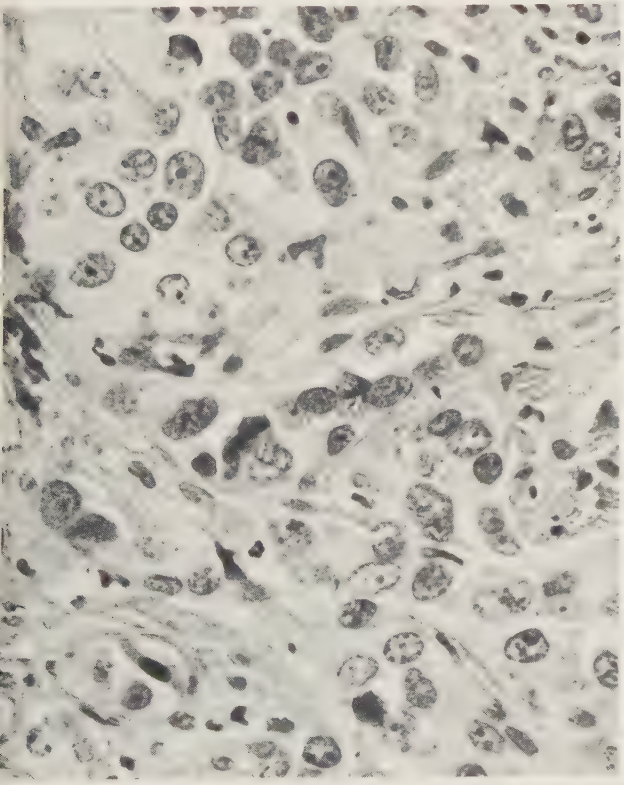


FIG. 7 : EPITHÉLIOMA GLANDULAIRE IMMATURE TYPE 2. DÉTAIL DE LA FIGURE PRÉCÉDENTE. H. E. x 460

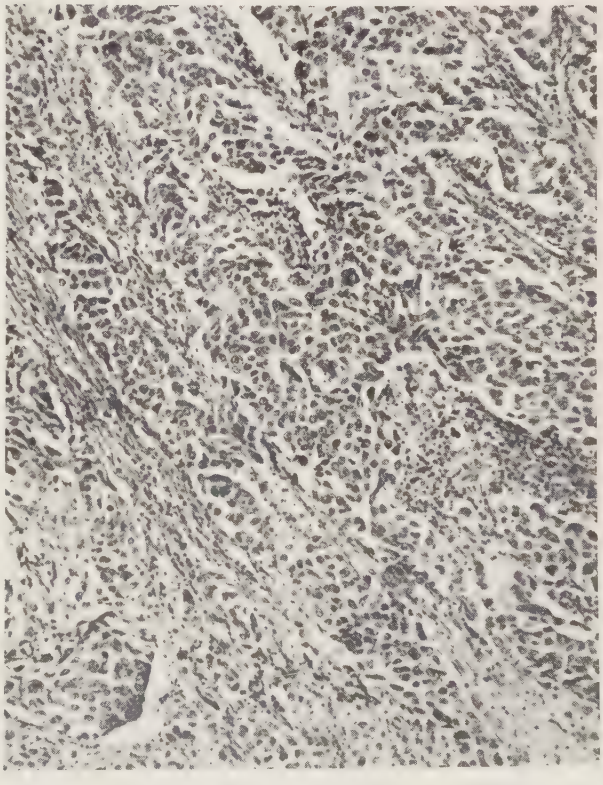


FIG. 8 : EPITHÉLIOMA GLANDULAIRE IMMATURE TYPE 2.
17849/62 H. E. x 120

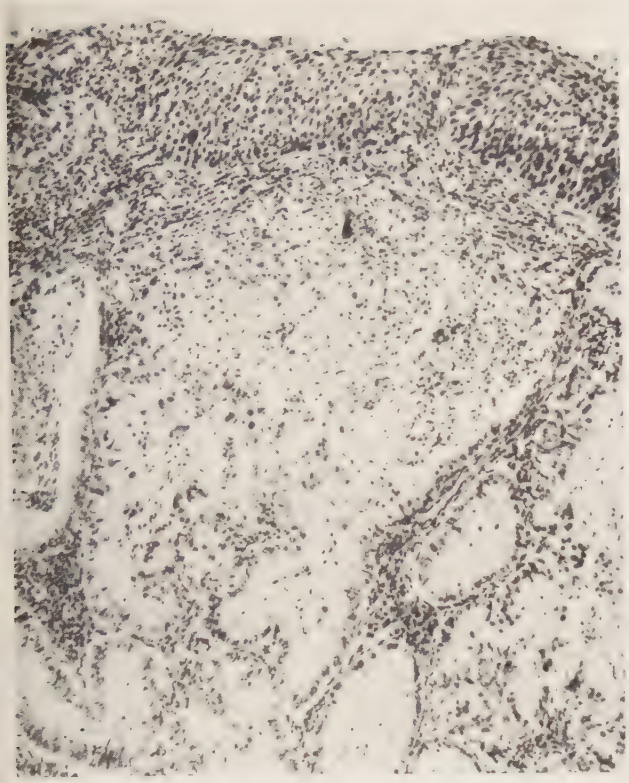


FIG. 9 : EPITHÉLIOMA MALPIGHIEN INTRA-ÉPITHÉLIAL À PROXIMITÉ D'UN ÉPITHÉLIOMA GLANDULAIRE TRÈS MATURE TYPE 1.
6915 H.E. x 110

FIG. 10 : EPITHÉLIOMA GLANDULAIRE INTRAÉPITHÉLIAL.
50405 H.E. x 90

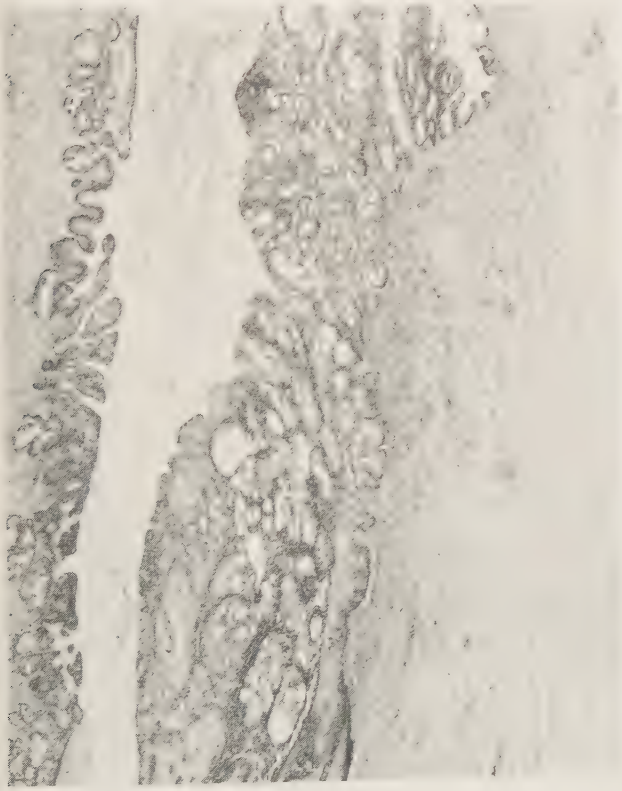


FIG. 11 : COL UTÉRIN : HYPERPLASIE GLANDULAIRE PSEUDO-TUMORALE.
19800/66 H.E. x 20

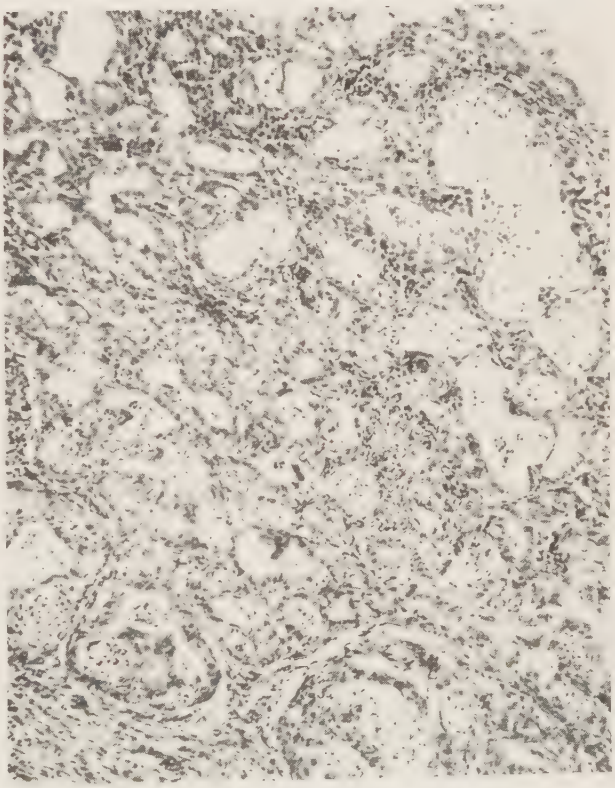


FIG. 12 : COL UTÉRIN : HYPERPLASIE GLANDULAIRE PSEUDO-TUMORALE. DÉTAIL DE LA FIGURE PRÉCÉDENTE.
H.E. x 70

ABELL M.R. and COSLING J.R.
Gland cell carcinoma (adenocarcinoma) of the uterine cervix).
Amer. J. Obstet. Gynec., 83, 1962, 729-755

ADLER L.
Morphologische Kennzeichen für die Radiumempfindlichkeit der Karzinome des weiblichen Genitales.
Ztblt. für Gynec., 40, 1916, 673-680

ANDUJAR J.J. and COUNCIL F.E.
Uterine carcinoma of Gartner duct origin.
Texas J.M., 54, 1958, 658-662

BACLESSE F., FERNANDEZ-COLMEIRO J.M.
Quelques remarques sur le traitement radiothérapeutique des adénocarcinomes du col utérin.
Bull. Ass. Franç. Cancer, 30, 1942, 118-128

BAKER H.W., BRACK C.B. and DICKSON R.J.
Adenocarcinoma of the cervix uteri.
Obstet. Gynec., 4, 664-669

BERGSJØ P.
Adenocarcinoma cervicis uteri. A clinical study.
Acta Obstet. Gynec. Scand., 42, 1963, 85-92

BIELECKI A., BOROWICZ K. and MISIEWICZ L.
Adenocarcinoma of the cervix uteri in a 37 years old virgin widh coexisting cancer of the body of the uterus.
Amer. J. Obstet. Gynec., 87, 1963, 135-136

BOWING H.H. and FRICKE R.E.
Late results of radium therapy for carcinoma of the uterine cervix.
J.Amer.Med. Assoc., 137, 1948, 935-942

BRAITENBERG H. von und SCHUELLER E.
Diagnostische Probleme bei Frühfällen von Adenokarzinomen des Collum uteri.
Geburtsh. Frauenheilk., 22, 1962, 1078-1083

BRUX J. de, DUPRE-FROMENT J. et ANCLA M.
Histomorphologie et classification des adénocarcinomes du col utérin.
Bull. Ass. Franç. Cancer, 47, 1960, 457-478

CARTER B., THOMAS W.L. and PARKER R.T.
Adenocarcinoma of the cervix and of the cervical stump.
Amer. J. Obstet. Gynec., 57, 1949, 37-51

CARTER B., PARKER R.T., THOMAS W.L., CREADICK R.N., PEETE C.H. CHERNY W.B. and WILLIAMS J.B.
The follow up of patients with cancer of the cervix treated by radical hysterectomy and radical pelvic lymphadenectomy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 76, 1958, 1094-1104

CHAMBERS H.
The histological classification of cancer of the uterine cervix and the relation between the growth structure and the results of radium treatment.
Am. J. Cancer, 23, 1935, 12-15

CHEVASSU M.
Trois colpohystérectomies abdomino-vaginales pour cancer du col utérin.
Bull. Ass. Franç. Cancer, 3, 1910, 197-209

CORNIL V. et RANVIER L.
Manuel d'Histologie Pathologique, 2e édition, tome II, p. 721, Paris, Félix Alcan édit., 1884

CUCCIA C.A., BLOEDORN F.G. and ONAL M.
Treatment of primary adenocarcinoma of the cervix.
Amer. J. Roentgen., 99, 1967, 371-375

DARGENT M. et BONIOT R.
Les adénocancers du col utérin ; arguments pour le choix des indications thérapeutiques.
Lyon Chir., 41, 1946, 180-187

DELBET P. et HERRENSCHMIDT A.
Cancer anormal du col de l'utérus.
Bull. Ass. Franç. Cancer, 1-2, 1908-1909, 193-195

DIDDLE A.W.
Carcinoma of cervix before age of 20 years.
Amer. J. Cancer, 39, 1940, 207-210

DÖDERLEIN G.
Der morphologische Reifegrad der Genitalkarzinome und seine Bedeutung für die Strahlenbehandlung.
Ztblt. für Gynäk., 55, 1931, 968-981

DÖDERLEIN G.
Das Adenokarzinom des Collum uteri.
Ztblt. für Gynäk., 75, 1953, 1529-1535

DOUGHERTY C.M. and COTTEN N.
Mixed squamous-cell and adenocarcinoma of the cervix. Combined, adenosquamous and mucoepidermoid types.
Cancer, 17, 1964, 1132-1143

DRESCHER H. von
Zur Klinik des Adenokarzinoms der Cervix uteri.
Geburtsh. u. Frauenheilk., 9, 1949, 31-37

FOBE H., THIERY M. et BOELSCH W.
L'adénocarcinome hautement différencié du col utérin (adénome malin) ; avec présentation de deux observations.
Gynaecologia, Basel, 144, 1957, 82-107

FRANQUE O.
Strahlenbehandlung der Genitalkarzinome.
Strahlenther., 21, 1926, 187-221

FRIEDELL G.H. and Mc KAY D.G.
Adenocarcinoma in situ of endocervix.
Cancer, 6, 1953, 887-897

FRUHLING L., PHILIPPE E. et RENAUD R.
Les épithéliomas intraépithéliaux pavimenteux du col utérin.
I. Morphologie, topographie, et formes anatomo-cliniques.
II. Problème de diagnostic.
III. Signification et devenir.
Ann. Anat. Path., 7, 1962, 187-225, 387-425, 487-537

GERSTENBERG E.
Die Tumorverdopplungszeit ; ihre röntgenologische Bestimmung und ihre Bedeutung für die Röntgendiagnostik.
Fortschr. Geb. Röntgenstr., 101, 1964, 39-46

GLÜCKSMANN A.
Relationship between hormonal changes in pregnancy and the development of mixed carcinoma of the cervix uterine cervix.
Cancer, 10, 1957, 831-837

GLÜCKSMANN A. and CHERRY C.P.
Incidence, histology and response to radiation of mixed carcinomas(adenoacanthomas) of the uterine cervix
Cancer, 9, 1956, 971-979

GUSBERG S.B. and CORSCADEN J.A.
Pathology and treatment of adenocarcinoma of cervix.
Cancer, 4, 1951, 1066-1072

HAGGARD J.L., COTTEN N., DOUGHERTY C.M. and MICKAL A.
Primary adenocarcinoma of the cervix.
Obstet. Gynec., 24, 1964, 183-193

HAMPERL H. and HELLWEG G.
On mucoepidermoïd tumors of different sites.
Cancer, 10, 1957, 1187-1192

HEALEY W.P.
Carcinoma of cervix uteri. Report of 1574 cases.
J. Amer. Med. Assoc., 97, 1931, 1680-1683

HEPLER T.K., DOCKERTY M.B. and RANDALL L.M.
Primary adenocarcinoma of cervix.
Amer. J. Obstet. Gynec., 63, 1952, 800-808

HERTIG A.T. and GORE H.
Tumors of the female sex organs, Part 2, 143-157
Washington, Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, 1960

KELLER F.
Die Prognose des Adenokarzinoms des Collum uteri bei Strahlenbehandlung.
Strahlentherapie, 37, 1930, 349-353

KOTTMEIER H.L.
Carcinoma of the female genitalia, 213 p.
Baltimore, Williams and Wilkins, 1953

LABORDE S., LEROUX R. et MILLOT J.L.
Etude sur les épithéliomas endocervicaux.
Bull. Ass. Franç. Cancer, 25, 1936, 245-262

LACASSAGNE A., BACLESSE F. et REVERDY J.
Radiothérapie des cancers du col de l'utérus, 98 p.
Paris, Masson et Cie, 1943

LECENE P. et LERICHE P.
Thérapeutique chirurgicale, Tome III
Paris, Masson et Cie, 1926

LEVEUF J., HERRENSCHMIDT A. et GODARD H.
L'envahissement des ganglions dans les cancers du col de l'utérus.
A. Existence de formes épidermoïdes mucicarminophiles.
B. Tendance particulière de ces formes à envahir les ganglions.
Bull. Ass. Franç. Cancer, 22, 1933, 239-284

LIMBURG H. und THOMSEN K.
Das Adenokarzinom des Collum Uteri, 87 p.
Stuttgart, Georg Thieme, 1949

Mc GEE C.T., CROMER D.W. and GREENE R.R.
Mesonephric carcinoma of the cervix ; differenciation from endocervical adenocarcinoma.
Amer. J. Obstet. Gynec., 84, 1962, 358-366

Mc KELVEY J.L., GOODLIN R.R.
Adenoma malignum of the cervix : a cancer of deceptivaly innoncent histological pattern.
Cancer, 16, 1963, 549-557

MACKLES A., WOLFE S.A. and NEIGUS I.
Benign and malignant mesonephric lesions of the cervix.
Cancer, 11, 1958, 292-305

MARCUS S.L. and MARCUS CC.
Primary adenocarcinoma of the cervix uteri.
Amer. J. Obstet. Gynec., 86, 1963, 384-396

MILLOT J.L.
Etude des formes anatomo-cliniques des épithéliomas du canal cervico-utérin.
Thèse Paris, 1936, n° 688, Legrand édit.

NILSSON F.
Prognose und Behandlung der Kollumadenokarzinome.
Acta Radiol., 16, 1935, 217-223

NILSSON F.
Erfahrungen über Adenokarzinoma colli uteri.
Acta Radiol., 14, 1933, 283-330

NORRIS C.C.
Adenocarcinoma of the cervix.
Amer. J. Cancer, 27, 1936, 653-675

PEETE C.H.jr and CARTER F.B.
Follow-up of patients with adenocarcinoma of the cervix and cervical stump.
Amr. J. Obstet. Gynec., 93, 1965, 343-356

PHILIPPE E. and LE GAL Y.
Quantitative study of the growth of 78 recurrent mammary cancers.
Cancer, sous presse

POLLACK R.S. and TAYLOR H.C.jr
Carcinoma of the cervix during the first two decades of live.
Amer. J. Obstet. Gynec., 53, 1947, 135-141

POMERANCE W. and MACKLES A.
Adenocarcinoma of the cervix.
Amer. J. Obstet. Gynec., 84, 1962, 367-374

REGAUD C. et GRICOUROFF C.
Sur la classification histogénétique des épithéliomas cervico-utérins, et particulièrement sur les épithéliomas pseudoépidermiques, originaires de l'épithélium canalaire mucipare (communication préliminaire).
Bull. Ass. Franç. Cancer, 22, 1933, 285-296

RICCI J.V.
One hundred years gynaecology 1800-1900, 651 p.
Philadelphia, The Blakiston Co édit., 1945

ROMBAUT R.P.
Adenocarcinoma of the cervix. A clinical pathologic study of 47 cases.
Cancer, 19, 1966, 891-900

ROSE D.
Brief recording. Cervical adenocarcinoma of mesonephric origin.
New Engl. J. Med., 263, 1960, 645

ROY L.O.
La forme endocervicale du cancer du col de l'utérus Etude anatomo-clinique.
Thèse Paris, 1931, n° 8960, Arnette édit.

SCHEFFEY L.C. and CRAWFORD
Adenocarcinoma of the cervix in a 22 months old child.
Amer. J. Obstet. Gynec., 24, 1932, 118-122

SIMON R.
Cancer de l'utérus. Indication du traitement (chirurgie, radiothérapie).
Mise au point d'après les statistiques des principaux Centres Anticancéreux.
Thèse Paris, 1937, n° 13483, Vigot Frères édit.

SIMPSON B.T., THIBAUDEAU A.A. and BURKE E.M.
Adenocarcinoma of the cervix.
New York State J. Med., 42, 1942, 767-769

SIREDEY J.
Note sur l'épithélioma cylindrique intracervical.
Bull. Acad. Nat. Méd., 28 février 1911

SKINNER J.C. and Mc DONALD J.R.
Mixed Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of uterus.
Amer. J. Obstet. Gynec., 40, 1940, 258-266

SNEEDEN V.D.
Mesonephric lesions of the cervix ; a practical means of demonstration and a suggestion of incidence.
Cancer, 11, 1958, 334-336

STEINER G. and FRIEDELL G.H.
Adenosquamous carcinoma in situ of the cervix.
Cancer, 18, 1965, 807-810

TREMBLAY P.C., LATOUR J.P.A. and DODDS J.R.
Adenocarcinoma of the cervix uteri.
Obstet. Gynec., 15, 1957, 299-301

TRUELSEN F.
Cancer of the uterine cervix. Report of 2918 cases. Clinical features with particular reference to the results of radiotherapy.
Copenhagen, Rosenkilde and Bagger, 1949, 217-226

VILLA SANTA U.
Tumors of mesonephric origin in the female genital tract.
Amer. J. Obstet. Gynec., 89, 1964, 680-690

WADELL K.E., DECKER D.G. and WELCH J.S.
Adenocarcinoma of the uterine cervix.
Amer. J. Obstet. Gynec., 83, 1962, 1184-1188

WALDEYER H.
Die Entwicklung der Carcinome.
Virchows Archiv, 55, 1872, 67-159

WARD G.G.
Carcinoma of the cervix uteri.
Surg. Gynec. Obstet., 56, 1933, 434-436

WARREN S.
Studies on tumor metastasis. I.- Distribution of metastasis in carcinoma of the cervix uteri.
Surg. Gynec. Obstet., 56, 1933, 742-745

WATERS E.G.
Carcinoma of the cervix in a seven months old infant.
Amer. J. Obstet. Gynec., 39, 1940, 1055-1057

WILDERMUTH O. and MELHORN G.I.
The management of adenocarcinoma of cervix.
Amer. J. Roentgen., 89, 1963, 78-82

WINTZ H.
Ergebnisse der Behandlung von Unterleibskrebsen mit Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie, 69, 1941, 3-11

WINTZ H.
Zur Strahlenbehandlung des Adenocarcinoma cervicis.
München. med. Wchnschr., 78, 1931, 1935-1937